Aus dem Kaiserin Auguste Viktoria Haus Berlin
Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Helge

DIE BEHANDLUNG DES ASTHMA BRONCHIALE BEIM KIND MIT EINER HETEROGENEN BAKTERIENVAKZINE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER IMMUNGLOBULINE IgA, IgG UND IgM IN SERUM UND SPEICHEL SOWIE IgE IM SERUM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Monika Arndt, geb. Hoppe
aus Berlin

1976

Berlin 1977

Aus dem Kaiserin Auguste Viktoria Haus Berlin
Universitäts-Kinderklinik der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Helge

DIE BEHANDLUNG DES ASTHMA BRONCHIALE BEIM KIND MIT EINER HETEROGENEN BAKTERIENVAKZINE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER IMMUNGLOBULINE IgA, IgG UND IgM IN SERUM UND SPEICHEL SOWIE IgE IM SERUM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Monika Arndt, geb. Hoppe
aus Berlin

Berlin 1977

Referent: Professor Dr. med. B. Stück

Korreferent: Professor Dr. med. T. Diamantstein

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9.11.1976

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0014

INHALTSVERZEICHNIS

1.0 EINLEITUNG

1.1 MORBIDITÄT UND MORTALITÄT BEIM KINDLICHEN ASTHMA BRONCHIALE ..... S. 1

1.2 DEFINITION UND KLINISCHE SYMPTOMATIK DES ASTHMA BRONCHIALE ..... S. 4

1.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DES ASTHMA BRONCHIALE

1.3.1 HORMONALE UND NERVALE FAKTOREN ..... S. 6

1.3.2 INFEKTION UND ALLERGIE ..... S. 11

1.4 PROBLEMSTELLUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN ..... S. 13

2.0 KRANKENGUT, THERAPIE, IMMUNGLOBULIN-KONZENTRATIONEN UND METHODE

2.1 KRANKENGUT ..... S. 15

2.2 THERAPIE ..... S. 17

2.3 IMMUNGLOBULIN-KONZENTRATIONEN ..... S. 18

2.4 METHODE

2.4.1 RADIALE IMMUNDIFFUSION (RID) ..... S. 19

2.4.2 RADIOIMMUNOSORBENS-TEST (RIST) ..... S. 23

2.4.3 ALLERGENHAUTTESTUNG ..... S. 24

2.4.4 STATISTISCHE METHODEN ..... S. 25

3.0 ERGEBNISSE

3.1 KLINISCHE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE VOR BEHANDLUNGSBEGINN ..... S. 26

3.2 DIE IMMUNGLOBULINE IgA, IgG, IgM UND IgE

3.2.1 NORMALWERTE ..... S. 35

3.2.2 EIGENE WERTE VOR BEHANDLUNGS-BEGINN

3.2.2.1 IgA, IgG UND IgM IM SERUM ..... S. 40

3.2.2.2 S IgA, S IgG UND S IgM IM SPEICHEL ..... S. 44

3.2.2.3 IgE IM SERUM ..... S. 47

3.2.3 VERHALTEN DER IMMUNGLOBULINE IgA, IgG UND IgM WÄHREND DER THERAPIE

3.2.3.1 IgA, IgG UND IgM IM SERUM ..... S. 50

3.2.3.2 S IgA, S IgG UND S IgM IM SPEICHEL ..... S. 54

3.3 THERAPIE-ERFOLG

3.3.1 DER THERAPIE-ERFOLG ALLGEMEIN ..... S. 59

3.3.2 DER THERAPIE-ERFOLG IM VERHÄLTNIS ZUM ALTER BEI BEHANDLUNGSBEGINN UND ZUR DAUER DER BESCHWERDEN ..... S. 63

3.3.3 DER THERAPIE-ERFOLG IM VERHÄLTNIS ZUM KLINISCHEN KRANKHEITSBILD, ZUR PRICKTESTREAKTION UND ZUR IgE-KONZENTRATION IM SERUM ..... S. 67

4.0 DISKUSSION

4.1 KRANKENGUT UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE ..... S. 71

4.2 DIE IMMUNGLOBULINE IgA, IgG, IgM UND IgE

4.2.1 DIE IMMUNGLOBULINE IgA, IgG UND IgM IM SERUM ..... S. 79

4.2.2 DIE IMMUNGLOBULINE S IgA, S IgG UND S IgM IM UNSTIMULIERTEN GESAMTSPEICHEL . ..... S. 82

4.2.3 IMMUNGLOBULIN IgE IM SERUM ..... S. 90

4.3 THERAPIE UND THERAPIE-ERFOLG ..... S. 93

5.0 ZUSAMMENFASSUNG ..... S. 104

6.0 LITERATURVERZEICHNIS ..... S. 105

ERKLÄRUNG DER BEGRIFFE

Residualvolumen:	Restluft, die bei maximaler Exspiration in der Lunge verbleibt.
Vitalkapazität:	Gesamtheit der Luft, die bei maximaler Inspiration aktiv bewegt werden kann (maximales Atemhubvolumen).
Sekundenkapazität:	Luftmenge, die in einer Sekunde nach tiefer Inspiration maximal ausgeatmet werden kann (maximales Atemsekundenvolumen).
pO_2:	Sauerstoffpartialdruck
pCO_2:	Kohlendioxydpartialdruck
Atopie:	"Fremdartige Krankheit" mit auf vererbter Grundlage zustande kommenden Formen menschlicher Überempfindlichkeit (Coca).
cAMP:	Zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat
Gruppe I:	Kinder mit rezidivierenden Bronchitiden ohne gesicherten Nachweis einer Obstruktion (= Bronchitis-Kinder).
Gruppe II:	Kinder mit rezidivierenden Asthmabeschwerden im Zusammenhang mit Infekten der Luftwege (= Asthma-Kinder).
B:	Bronchitis
AB:	Asthma bronchiale
N:	Neurodermitis
P:	Pollinosis
A:	Allergie (Nahrungsmittel-, Kontaktallergie)

1.0 EINLEITUNG

1.1 MORBIDITÄT UND MORTALITÄT BEIM KINDLICHEN ASTHMA BRONCHIALE

Das Asthma bronchiale ist neben der chronischen Bronchitis eine wesentliche Erkrankung der Atemwege. In der BRD beträgt die Gesamtzahl der Asthmatiker ca 300.000, etwa 1/3 davon sind Kinder (Falliers 1968, Karg 1973), d.h. 0,4 - 2,0% aller Jugendlichen sind erkrankt (Menger 1971). In Nord-Europa sind mehr als 1,0%, in Nord-Amerika mehr als 0,5% der Bevölkerung von Asthma betroffen (Seidel 1973), in Australien sollen 20% während der Kindheit daran leiden (Brown 1971; Angaben über das spätere Lebensalter werden von ihm nicht gemacht).
Nach der von Hoekelman (1974) zitierten Literatur soll der Anteil der Allergiker an der Gesamtbevölkerung je nach Land und Population zwischen 3,5 und 58,9% betragen (Bigley 1966, Hagy 1971, McKee 1972), wobei in 80% der Fälle die ersten Symptome vor dem 14. Lebensjahr auftreten (Rapaport et al. 1960).

Zwar sollen laut Aussage des "US National Health Survey" (1958) nach der Pubertät nur noch 30% der initial betroffenen Kinder an ihrem Asthma leiden, von den übrigen 70% müssen jedoch 1/3 weiterhin Allergenkarenz üben. Nach Rackemann u. Edwards (1952) wurden 71,4% von 688 Asthma-Kindern im Laufe von 20 Jahren nach Diagnosestellung symptomfrei, wobei 21,4% jedoch andere allergische Beschwerden entwickelten. Freeman u. Johnson (1964) fanden, daß 57% ihrer Patienten die Asthmabeschwerden vor oder während der Pubertät verloren. Bei Buffum u. Settipane (1966) waren es 41%. Ryssing (1959) sah, daß insgesamt nur 28% von 298 Kindern mit Asthma bronchiale 18 bis 31 Jahre nach Beginn der Erkrankung symptomfrei waren, sofern sie keine spezifische Behandlung erhalten hatten. Dabei blieben von den vor dem 15. Lebensjahr beschwerdefrei gewordenen Patienten nur 56% auf Dauer ohne klinische Symptomatik, von den nach dem 15. Lebensjahr unauffällig

gewordenen Kindern waren nur 21% anhaltend frei von Asthmabeschwerden.

Die Häufigkeit allergischer Krankheiten sowohl bei Kindern als auch in der Gesamtpopulation hat in den letzten 40 Jahren zugenommen. So waren nach Haggerty et al. (1974) 1967 3,21 ± 0,37% der Jugendlichen bis zum 17. Lebensjahr von Asthma bronchiale betroffen und 6,65 ± 0,52% litten an Heufieber. 1971 dagegen hatten 3,4 ± 0,33% der Kinder Asthmabeschwerden und 8,5 ± 0,51% Heufieberzeichen.
Nach Karg (1973) soll der Anteil der Atemwegserkrankungen in den Kinderkliniken ständig ansteigen. So wurden im Kinderkrankenhaus in Linz bei 25% von jährlich 6.000 internen Aufnahmen Erkrankungen der Atemwege diagnostiziert. Smith (1974) fand bei seinen Untersuchungen an Schulkindern in Birmingham ebenfalls eine wachsende Morbidität: 1956 bis 1957 waren 1,76% aller Kinder von Asthma betroffen, 1968 bis 1969 waren es 2,4%. Dabei gaben weitere 5,4% in der Anamnese eine rezidivierende pfeifende Atmung an, waren bisher jedoch nicht als Asthmatiker eingestuft. Die ersten Auswertungen der 1974 begonnenen Studie weisen auf einen weiteren Anstieg hin.

Auf der Jahrestagung der American Medical Association (AMA, 1973) wird u.a. die zunehmende Luftverschmutzung (z.B. durch Benzinabgase, Verbrennungsanlagen, Insektizide etc.) für die steigende Asthmahäufigkeit aller Altersklassen angeschuldigt. Glaser u. Dreyfuss (1966) führen die zunehmende Verbreitung allergischer Erkrankungen auf genetische Faktoren, auf häufigere Kuhmilch-Allergien durch künstliche Säuglingsernährung und auf vermehrte Ragweed-Pollen-Allergien zurück. Hoekelman (1974) hält es jedoch nicht für ausgeschlossen, daß dieser Anstieg allergischer Krankheiten durch die verbesserte Diagnostik vorgetäuscht wird.

In bezug auf die Mortalität wurden in der BRD 1972 ins-

gesamt 9.588 Todesfälle an Emphysem und Asthma registriert (Statistisches Bundesamt 1974). Nach Seidel (1973) sollen 0,1 - 0,2% aller Asthmatiker an ihrer Krankheit sterben. Ein höherer Prozentsatz wird von Flensborg (1945/1946) und Ryssing (1959) angegeben: Von 298 in der Klinik erfaßten und behandelten Asthmakindern verstarben 1,7% nach 5 bis 18 Jahren und 3,4% nach 18 bis 31 Jahren an ihrem Leiden.

1.2 DEFINITION UND KLINISCHE SYMPTOMATIK DES ASTHMA BRONCHIALE

Von dem "American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Disease" wird das Asthma bronchiale wie folgt definiert: "Asthma is a disease characterized by an increased responsiveness of the trachea and bronchi to various stimuli and manifested by a widespread narrowing of the airways that changes in severity either spontaneously or as a result of therapy."
Beim Asthma bronchiale des Kindes treten Episoden einer leichten Dyspnoe mit röchelnder Atmung und Husten während mehrerer Tage im Wechsel mit akuten schweren Atemnotanfällen auf. Beim Säugling und Kleinkind ist der echte Asthma-Anfall selten, meist handelt es sich hier um eine viral oder bakteriell ausgelöste obstruktive Bronchitis (Geubelle u. Hofmann 1971). Als weitere klinische Symptome sind ein verlängertes Exspirium, ein hörbares Pfeifen und Giemen, ein hypersonorer Klopfschall, ein Faßthorax und in fortgeschrittenen Fällen eventuell Trommelschlegelfinger zu nennen, die beim Kind nur selten angetroffen werden.
Der Ventilationsstörung liegt eine exspiratorische Ventilstenose zugrunde, in deren Pathogenese in der Regel die folgenden drei Faktoren eine Hauptrolle spielen (Reichel 1973):

1. Ein Spasmus der glatten Muskulatur der Bronchioli respiratorii,
2. eine Schleimhautschwellung und
3. eine Hypersekretion.

Kunkel (1971) hat jedoch darauf hingewiesen, daß jeder Faktor allein bereits die typische Ventilationsstörung hervorrufen kann.
Folge der veränderten Belüftungsverhältnisse der Lunge sind die Tachypnoe, der Anstieg des Residualvolumens und des Alveolardruckes mit entsprechender Abnahme der

Vitalkapazität und der Sekundenkapazität, die Abnahme des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (pO_2) und - in schweren Fällen -, der Anstieg des arteriellen Kohlendioxydpartialdruckes (pCO_2) mit Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt.

1.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DES ASTHMA BRONCHIALE

1.3.1 HORMONALE UND NERVALE FAKTOREN

Die Ätiologie des Asthma bronchiale wird verschieden gedeutet. So unterscheiden Konietzko u. Overrath (1972) zwischen dem oxogenen (extrinsic) Asthma, bei dem der Reiz der Allergeninhalation ursächlich nachweisbar ist, und dem endogenen (intrinsic) Asthma ohne Nachweis einer Allergisierung als auslösendem Faktor. Ähnlich äußert sich Brown (1973). Düngemann (1973) sieht das exogene Asthma ebenfalls als durch Inhalationsallergene bedingt an, vermutet beim endogenen Asthma dagegen eine Sensibilisierung gegen pathogene oder fakultativ pathogene Keime, besonders gegen Bakterien und Hefepilze.
Erdmann (1974) und Werner (1973) differenzieren zwischen der überwiegend infektbedingten spastischen Bronchitis und dem meist allergisch ausgelösten Asthma bronchiale nach klinischen und atemfunktionellen Befunden, wobei Übergänge zwischen beiden Formen eine Abgrenzung häufig erschweren. Halpern et al. (1972) definieren drei Asthma-Formen:

Das "allergische Asthma", das an das Erscheinen des Immunglobulin E (im Serum und an den Mastzellen) gebunden ist,
das "bakterielle Asthma", welches verschiedene Faktoren einschließt und
das "Asthma bei oder nach konstitutionellem Ekzem", das mit einer Verminderung des zyklischen 3',5'-Adenosinmonophosphats (cAMP) und der Adenylzyklase-Aktivität in der Haut einhergeht.

Inwieweit diese strenge Differenzierung eine brauchbare klinische Unterscheidung ermöglicht, müssen jedoch weitere Untersuchungen klären.

Die veränderte Reaktivität, d.h. das "anders Reagieren" im Bereich des Haut- und Atmungssystems mit der spastischen Verengung des Bronchialbaumes auf Irritationen

kennzeichnet einen Teil der vorliegenden "Allergie" beim Asthmatiker. Dabei kann die Reaktion durch mehrere Faktoren wie verschiedene Mediatorstoffe, Klima-Änderung, Infektion, Anstrengung und Aufregung provoziert werden und mesenchymal, vasculär, epithelial oder neural beginnen (Beall 1973, Bopp 1972, Cropp 1975, Deamer 1971, Findeisen 1969b, Frank u. Rusza 1970, Khan et al. 1974, Mattson 1975, Williams u. McNichol 1975).

Weiterhin wird - ohne eigentliche Beweise - eine primäre Schwäche der Nebennierenrinde (NNR) postuliert oder ein sekundäres Versagen der NNR diskutiert als Folge der Überbelastung des Organismus im Asthma-Anfall mit nachfolgender Erschöpfung des hypophysären (adrenokortikalen) Systems einerseits oder einer Insuffizienz des sympathischen Nervensystems andererseits (Skliutauskas 1969). Lokale Bronchialreflexe (periphere Rückkoppelungskreise) sollen als anfallauslösende bzw. -verstärkende Faktoren ebenfalls eine Rolle spielen.

Im Bereich der glatten Bronchialmuskulatur wird bislang das Vorkommen cholinerger, alpha- und beta-adrenerger, histaminerger und tryptaminerger Rezeptoren diskutiert (Nolte 1974). Dabei bewirkt allein die Stimulation des beta-adrenergen Rezeptors eine Bronchodilatation, während die Erregung der anderen vier Rezeptoren eine Bronchokonstriktion zur Folge hat. So führt das - nach Reizung sensorischer Fasern des Nervus vagus - an den Vagusendigungen freigesetzte Acetylcholin zur "Reflexbronchokonstriktion" (Nolte 1974). In bezug auf das sympathische Nervensystem ist das oben bereits erwähnte cAMP von Interesse. Der Tonus der Bronchialmuskulatur ist abhängig vom intrazellulären Gehalt an cAMP. cAMP fördert innerhalb der Zelle die Katecholaminwirkung und bremst die Histaminwirkung (Villacorte 1972/1973). Im Bereich der Myofibrillen stimuliert es die "Ca^{++}-Pumpe", d.h. es begünstigt den Transport von Calcium-

Ionen in die Mikrosomen des sarkoplasmatischen Retikulums und bewirkt damit die "Erschlaffung" der glatten Bronchialmuskulatur (Nolte 1974). Die Bildung des cAMP aus Adenosintriphosphat (ATP) wird unter Einwirkung von Katecholaminen in Gegenwart von Magnesium-Ionen durch das Enzym Adenylzyklase, das wahrscheinlich mit den beta-adrenergen Rezeptoren identisch ist, katalysiert (Abbildung 1).

Bei einem Mangel an Adenylzyklase bzw. einer Insuffizienz der beta-adrenergen Rezeptoren mit entsprechender Verminderung des intrazellulären cAMP-Gehaltes aufgrund einer ungenügenden Synthese steigt damit die Empfindlichkeit der Bronchien, auf physikalische, chemische oder psychische Reize mit einer Bronchokonstriktion zu reagieren (Halpern et al. 1972, Nelson 1975, Nolte 1974). Möglicherweise tritt eine verminderte Synthese des cAMP auch als Folge eines Substratentzugs durch Aktivierung der Adenyltriphosphatase (ATP-ase) mit Abbau des ATP in Adenosindiphosphat (ADP) auf. Dabei scheint die Aktivität der ATP-ase vom Stimulationszustand der alpha-adrenergen Rezeptoren abhängig zu sein (Villacorte 1972/1973).

Simonsson et al. (1973) diskutieren als Ursache eines erniedrigten cAMP-Gehaltes in der Zelle entweder eine verminderte Aktivität der Adenylzyklase mit verrringerter cAMP-Synthese oder eine Aktivierung der Phosphodiesterase mit gesteigertem cAMP-Abbau. Ihre Untersuchungen geben einen Hinweis auf die Wechselbeziehung zwischen Asthma bronchiale und Infektion. Bei Zugabe von Endotoxin zu Muskelpräparaten aus der Lunge pulmonal gesunder Patienten war deren cAMP-Gehalt um mehr als 60% erniedrigt und der bronchokonstriktorische Effekt von Metaoxedrine 2 bis 10fach erhöht, bei Muskelpräparaten aus der Lunge von Asthmatikern sogar 1.000fach gesteigert. Gleichzeitig erhöhte das Endotoxin die Empfindlichkeit gegenüber Histamin.

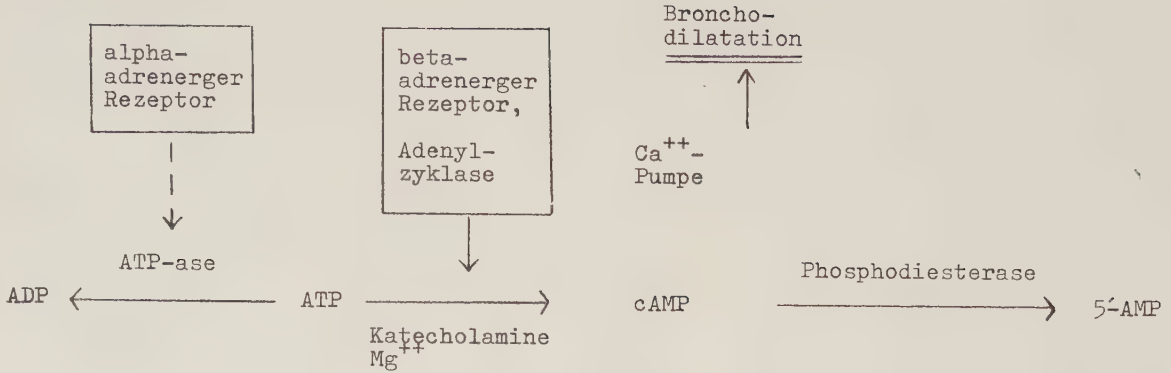

Abbildung 1: Schematische Darstellung von Enzymaktivität, cAMP-Gehalt der Zelle und Bronchodilatation.
Der normale intrazelluläre cAMP-Gehalt bewirkt die Bronchodilatation, ein erniedrigter intrazellulärer cAMP-Gehalt führt zur Bronchokonstriktion.

Die durch Endotoxin bewirkte Erniedrigung des cAMP in der Bronchialmuskulatur kann die erhöhte Bereitschaft zur Bronchokonstriktion bei bronchialen Infekten erklären. Hinzu kommt, daß Asthma-Kinder infektionsempfänglicher sind als andere Kinder (Kraepelin 1966). Reaktionsvermittler bei diesen Vorgängen sind körpereigene Stoffe wie Histamin, Serotonin, Plasmakinine, SRS-A (slow-reacting-substance of allergy) und ECF-A (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis) (Beall 1973, Brown 1973, Findeisen 1969b, Halpern et al. 1972).

1.3.2 INFEKTION UND ALLERGIE

Unter normalen Umständen nimmt die Zahl der Mikroorganismen in den unteren Luftwegen ab, letztere sind praktisch steril. In den Luftwegen der Asthmatiker ist dagegen die bakterielle und mykotische Flora vermehrt. Die Störung in diesem Gleichgewicht könnte ein Primärfaktor sein, der eine Sensibilisierung gegen verschiedene Viren und Bakterien oder gegen deren Metabolite begünstigt - auch bei Patienten ohne familiäre Belastung bzw. Disposition (Findeisen u. Wemmer 1962, Kraepelin 1966, Simon u. Jordan 1967, Zavazal 1965a/1965b). Als Folge der Sensibilisierung führt jedes Rezidiv der lokalisierten bakteriellen Entzündung zu einer lokalen hyperergischen Reaktion mit der klinischen Manifestation der allergischen Krise am Reaktionsorgan (Oehling 1965).
Durch die Keimvermehrung auf der Schleimhaut der Asthmatiker kann es somit zu chronischen Beschwerden im Sinne des Antigendauerkontakts kommen. Damit findet der Übergang des primären "Asthma-Anfalls" in ein "Dauerasthma" statt (Düngemann 1973, Kraepelin 1966). Andererseits könnte die Infektion als Sekundärfaktor auch die Reizschwelle für ein aktuelles Allergen herabsetzen (s.o. Simonsson et al. 1973).

In diesem Zusammenhang wird dem Immunabwehrsystem des Organismus eine besondere Bedeutung beigemessen. Die erworbene Immunität im Bereich des Respirationstrakts und Gastrointestinaltrakts basiert hauptsächlich auf den Antikörpern vom Typ des S IgA (Gabl u. Pastner 1973, Heremans 1969). Dieses wird von ortsständigen Plasmazellen synthetisiert ohne im Serum zu erscheinen (Beall 1973, Konietzko u. Overrath 1973). Bei Atopikern werden lokale oder allgemeine Immunglobulinmangelzustände - z.B. von IgA - häufiger gesehen als in Kontrollgruppen (Kaufmann u. Hobbs 1970). Neben diesem IgA-

Mangel wird andererseits eine Erhöhung des Immunglobulin E im Serum als pathogenetisch wirkender Faktor diskutiert. Das IgE oder Reagin gehört zu den Antikörpern, die durch Induktion einer anaphylaktischen Reaktion weniger eine schützende als vielmehr eine schädigende Wirkung haben (Grabar 1957). Bei Patienten mit manifesten allergischen Krankheiten werden nun in einem höheren Prozentsatz als bei Nicht-Allergikern erhöhte IgE-Serum-Konzentrationen nachgewiesen (Debelic et al. 1972, Havnen et al. 1973, Johansson 1967, Loeffler et al. 1973, Müller u. Graul 1972, Wood u. Oliver 1972).

1.4 PROBLEMSTELLUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

Wie oben bereits dargestellt, findet sich in den tieferen Luftwegen der Bronchitiker und Asthmatiker ein vermehrter Keimgehalt. Zavazal (1965a) sieht es anhand seiner Untersuchungen an Erwachsenen (732 Fälle mit Asthma bronchiale, 139 Fälle mit chronischer Bronchitis) als erwiesen an, daß ein bakterieller Infektionsprozeß imstande ist, auch bei Patienten ohne familiäre Disposition den Ausbruch von "allergischen" Reaktionen der Luftwege hervorzurufen, wobei der Beginn der Erkrankung am häufigsten im Vorschulalter liegt. McIntosh et al. (1973) fanden, daß Infekte mit bestimmten Virusarten zu Asthma-Anfällen bei Asthma-Kindern führen können, wobei der Mechanismus bisher unklar bleibt. Khan et al. (1974) lösten bei 18 Kindern durch physiologische, pharmakologische und psychologische Stimuli provokatorisch Asthma-Attacken aus. Sie sahen, daß die Sensitivität einen Asthma-Anfall zu entwickeln abhängig war von der An- oder Abwesenheit lokal irritierender Faktoren der Bronchialmukosa wie z.B. Infektionen oder allergischen Reaktionen.

Im Zusammenhang mit der Infektgenese des Asthma bronchiale wurde vor allem in den 50er und 60er Jahren von mehreren Autoren eine Behandlung mit einer autogenen oder heterogenen Bakterienvakzine durchgeführt. Die Erfolgsangaben der verschiedenen Autoren differieren z.T. erheblich (Barr et al. 1964, Findeisen u. Wemmer 1963, Halpern et al. 1973, Johnstone 1959, Oehling 1965, Scheuermann et al. 1963, Zavazal 1965b).

Aufgrund der oben gemachten Angaben über die steigende Morbidität beim Asthma bronchiale (Smith 1974) sowie über die Wertigkeit der Infektgenese sowohl beim Asthma bronchiale als auch bei der chronischen Bronchitis (Kraepelin 1966, Zavazal 1965a) behandelte ich im Rahmen der Poliklinik des Kaiserin Auguste Victoria Hauses (Kinder-

klinik der Freien Universität Berlin) eine Gruppe von Kindern, die an rezidivierenden Infekten der Luftwege mit oder ohne Obstruktion litten, mit einer heterogenen Bakterienvakzine.

Das Ziel der e i g e n e n Untersuchungen war:

1. Die Behandlungserfolge bei Kindern mit Infektionen der Luftwege zu vergleichen, die entweder mit Asthma bronchiale oder nur mit einfacher Bronchitis reagierten,
2. zu untersuchen, ob überhaupt und bei welchen Patienten die Behandlung Veränderungen der Immunglobuline IgA, IgG und IgM in Serum und Speichel induziert und
3. eine mögliche Abhängigkeit des Therapie-Erfolges von der Höhe der Immunglobulin E-Konzentration im Serum bzw. von der atopischen Reaktionslage des Individuums aufzudecken.

2.0 KRANKENGUT, THERAPIE, IMMUNGLOBULIN-KONZENTRATIONEN UND METHODE

2.1 KRANKENGUT

Das Krankengut setzte sich zusammen aus 99 Kindern im Alter von 1,0 - 13,3 Jahren (Jahr, n/12 Monat). Es handelte sich um 59 Knaben und 40 Mädchen. Diese Kinder wurden - je nachdem ob es im Zusammenhang mit bronchialen Infektionen zu Obstruktionen kam oder nicht - in zwei Gruppe eingeteilt (Abbildung 2).

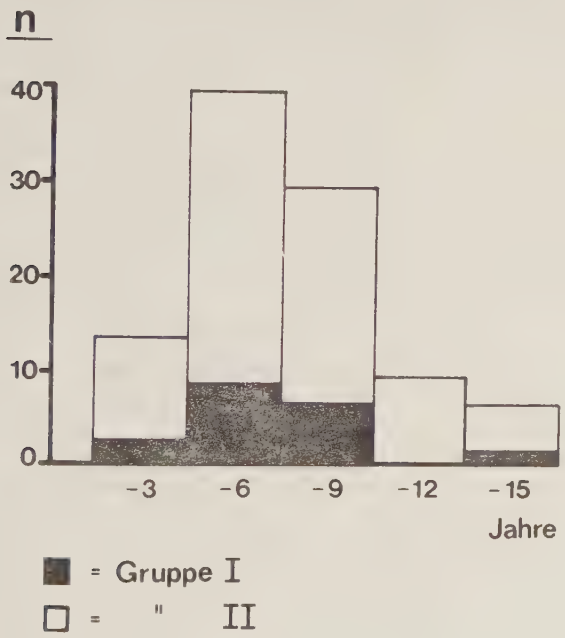

Abbildung 2: Die Verteilung des gesamten Krankengutes in bezug auf das Alter der Patienten (n = 99).

17 Patienten litten an rezidivierenden Infekten der Luftwege " o h n e " gesicherte Obstruktion und wurden in der G r u p p e I zusammengefaßt.
Die 82 Patienten der G r u p p e II reagierten bei ähnlichen Infekten mit rezidivierenden " A s t h m a - A n f ä l l e n ". Diese Kinder wurden ganz allgemein als Asthmatiker bezeichnet, ohne daß eine weitere Unterteilung, z.B. in endogenes oder exogenes Asthma bronchiale, vorgenommen wurde.

Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die Kinder der Gruppe I auch als Bronchitis-Kinder und die der Gruppe II als Asthma-Kinder bezeichnet.

2.2 THERAPIE

Alle Kinder erhielten neben einer physikalischen Behandlung (Atemschulung) bronchosekretolytische u./o. bronchodilatatorische Medikamente nach Bedarf.
Weiterhin wurden sie bei Sensibilisierungshinweisen angehalten, die Allergene aus der Umgebung zu eliminieren, bzw. eine möglichst allergenarme Umwelt zu schaffen.
Zusätzlich wurde eine Therapie mit einer käuflichen heterogenen Bakterienvakzine (Paspat^{R}, Luitpold-Werk) durchgeführt. Es wurden insgesamt 10 Injektionen verabreicht, und zwar jeweils eine Ampulle à 0,2 ml intracutan im Abstand von 7 Tagen gespritzt.

1 ml der Bakterienvakzine enthält ein Antigengemisch aus dem Autolysat von:

Staphylococcus aureus	30 Mio
Staphylococcus albus	30 Mio
Streptococcus viridans	10 Mio
Streptococcus haemolyticus	10 Mio
Diplococcus pneumoniae	5 Mio
Neisseria catarrhalis	5 Mio
Haemophilus influenzae	2,5 Mio
Candida albicans	5 Mio

2.3 IMMUNGLOBULIN-KONZENTRATIONEN

Bei 89 der insgesamt 99 Kinder wurden die Immunglobuline IgA, IgG und IgM im Serum, bei 81 dieser Kinder zusätzlich auch im Speichel quantitativ untersucht. Bei 67 Patienten wurden IgE-Bestimmungen im Serum durchgeführt.

Die venösen Blutentnahmen erfolgten jeweils in den frühen Nachmittagsstunden. Der Speichel wurde zur gleichen Zeit ohne Stimulation als "Gesamtspeichel" durch einfaches Spucken in eine Petrischale gewonnen.

Serum- und Speichelproben wurden bis zur Aufarbeitung bei -20° C tiefgefroren aufbewahrt, damit die Proben eines Kindes jeweils in einem Arbeitsgang untersucht werden konnten.

Die Konzentrationen der Immunglobuline IgA, IgG und IgM in Serum und Speichel wurden vor Beginn und nach Beendigung der Vakzinetherapie bestimmt und 2 Monate nach Therapie-Abschluß oder später nochmals kontrolliert.

Die Immunglobulin E-Spiegel im Serum wurden einmalig vor Behandlungsbeginn untersucht.

2.4 METHODE

2.4.1 RADIALE IMMUNDIFFUSION (RID)

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgA, IgG und IgM erfolgte mittels der einfachen radialen Immundiffusion nach Mancini et al. (1965).
Das Prinzip der Methode beruht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion (AAR). Die gelösten Antigen-Moleküle einer Standard- bzw. Analysenlösung diffundieren radial von einem zylindrischen Stanzloch in eine gleichmäßig dicke, das homologe Antiserum enthaltende Agargelschicht. Der sich ausbildende Präzipitatzylinder vergrößert sich nach beendeter Diffusion nicht mehr (= Endpunktdiffusion).
Die Kreisfläche des Zylinders ist der Antigenmenge direkt und der Antiserum-Konzentration im Reaktionsgel reziprok proportional, der zu messende Durchmesser des Präzipitatkreises ist eine Funktion der aufgetragenen Antigenmenge (Baudner u. Bonacker 1971, Becker 1969, Becker et al. 1968, Fahey u. McKelvey 1965, Mancini et al. 1965, Simmons 1971).
Für die vorliegenden Untersuchungen wurden käufliche standardisierte Immundiffusionsplatten der Behringwerke AG verwendet, die in einer gebrauchsfertigen Agargelschicht das entsprechende Immunglobulin-Antiserum enthalten.
Nach Hosty et al. (1973), der einen Vergleich mit anderen Immundiffusionsplatten mit Bezug auf den "International Reference Standard 67/95 of the National Cancer Institute" anstellte, ergaben diese Immundiffusionsplatten mit den dazu gehörigen Standardseren die besten Ergebnisse.

Die von mir verwendeten Standardseren sind gegen das lyophilisierte stabile Humanserum 67/86 der Behringwerke AG eingestellt, welches als Internationaler Standard für die Immunglobuline IgA, IgG und IgM von der Weltgesundheitsorganisation anerkannt wurde. Per definitionem enthält eine Ampulle mit 81,47 mg lyophilisiertem Serum je 100 Internationale IgA-, IgG- und IgM-Einheiten.

1 mg IgA entspricht 59,5 Internationalen IgA-Einheiten
1 mg IgG " " 11,5 " " IgG- " "
1 mg IgM " " 115,0 " " IgM- " "

Für die Bestimmung der Immunglobuline im Serum wurden T r i - P a r t i g e n Immundiffusionsplatten verwendet. Die Beschickung der Platten erfolgte mit jeweils 5 µl der zugehörigen Eichlösung bzw. Serumprobe mittels eines Partigen-Dispensers. Nach beendeter Diffusion (72 Stunden, Raumtemperatur) wurden die Präzipitatringe bei seitlicher Beleuchtung gegen einen dunklen Hintergrund abgelesen. Dazu wurde eine Meßlupe mit Zehntelmillimeterskala auf der Polystyrol-Seite der Agarplatte aufgesetzt, um den Abstand möglichst gleich zu halten. Der ablesebedingte Fehler lag bei 10fachem Ablesen bei 1 - 4% des ausgemessenen Präzipitatdurchmessers.

Für die Bestimmung der Immunglobuline im Speichel wurden L C - P a r t i g e n Immundiffusionsplatten angewandt, die für die quantitative Bestimmung von Proteinen in niedrigen Konzentrationen hergestellt werden (LC = Low Concentration). Sie wurden mit Hilfe einer Hamilton-Mikrolitersprit-ze, die ein exaktes Dosieren von 1 µl ermöglicht, mit jeweils 20 µl der Standard- bzw. Speichelprobe beschickt. Die Standardwerte wurden durch Verdünnungsreihen aus der zugehörigen Eichlösung selbst hergestellt. Nach beendeter Diffusion war zur besseren Sichtbarmachung der Präzipitate eine Färbung erforderlich. Nach dem Auswaschen störender, nicht präzipitierter Begleitproteine aus dem Agargel durch wiederholtes Überschichten mit phosphatgepufferter physiologischer NaCl-Lösung wurde die Gelfläche mit einer 4%igen wäßrigen Tanninlösung 30 Minuten lang überschichtet, anschließend eine Stunde gewässert. Durch diese Behandlung nahmen die Präzipitatringe eine weißliche opaleszierende Farbe an. Die weitere Auswertung erfolgte wie oben beschrieben.

Mancini et al. (1965) fanden bei der radialen Immundiffusion eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Die Standardabweichung (1 SD, Angabe in Prozent des Mittelwertes) betrug bei Ansätzen auf einer Partigenplatte 1,7%, bei Vergleich mehrerer Partigenplatten miteinander 2,0% bis hinab zu Konzentrationen von 0,0025 mg%. Johansson u. Berg (1967) sahen bei gleicher Methode eine Standardabweichung (1 SD) von 5 - 8% bis hinab zu 1 mg%. Der mittlere Fehler betrug bei Fahey u. McKelvey (1965) auf Platten eigener Herstellung ± 10% bis zu Konzentrationen von 0,003 mg%. Rauer u. Freund (1969) gaben für die radiale Immundiffusion - in der Modifikation von Fahey u. McKelvey - einen mittleren Fehler von 8,1% für IgG, 9,7% für IgA und 11,9% für IgM an (Angabe in Prozent des Mittelwertes). Stege u. Gugler (1968) sahen bei Verwendung von Immundiffusionsplatten der Hyland-Laboratorien (Calif., USA) eine doppelte Standardabweichung (2 SD) von ± 9,0% für IgG, ± 7,0% für IgA und ± 13,6% für IgM.

Für die e i g e n e n Berechnungen wurden jeweils drei Meßpunkte der Standardkurven der einzelnen Immunglobuline im 6 - 8fachen Ansatz auf 4 - 6 Plattenchargen gemessen. Der von der Firma vorgegebene Meßbereich war für:

Tri-Partigen-Platten	IgA = 58 - 340 mg%
	IgG = 43 - 191 mg%
	IgM = 63 - 261 mg%
LC-Partigen-Platten	IgA = 1,3 - 10,4 mg%
	IgG = 1,5 - 10,0 mg%
	IgM = 1,5 - 10,6 mg%

Die aus den eigenen Ansätzen berechnete mittlere Standardabweichung (1 SD) im vorgegebenen Meßbereich betrug bei den Tri-Partigen-Platten für

IgA ± 5 mg% = 8,6 - 1,5%)	des Mittelwertes der je-
IgG* ± 3 mg% = 7,1 - 1,5%)	weiligen Meßpunkte im
IgM ± 3 mg% = 4,8 - 1,2%)	Standardbereich

(* = im vorgegebenen Meßbereich bzw. bei Serumverdünnungen von 1 : 10)

und bei den LC-Partigen-Platten für

IgA ± 0,2 mg% = 15,4 - 1,9%) des Mittelwertes der
IgG ± 0,2 mg% = 13,3 - 2,0%) jeweiligen Meßpunkte
IgM ± 0,4 mg% = 26,7 - 3,8%) im Standardbereich.

Damit fand sich sowohl bei den Tri-Partigen- als auch bei den LC-Partigen-Platten die größte Meßgenauigkeit in den Bereichen der höheren Immunglobulinkonzentrationen, wenn die Standardabweichung nicht absolut in mg% sondern in Prozent der Konzentration des jeweiligen Meßpunktes angegeben wird.

2.4.2 RADIOIMMUNOSORBENS-TEST (RIST)

Die Immunglobulin E-Bestimmungen im Serum wurden mittels der Radioimmunosorbens-Technik durchgeführt (Lamerz u. Fateh-Moghadam 1974, Müller u. Graul 1972). Bei dieser Untersuchungstechnik handelt es sich um eine von Johansson u. Bennich (1968) modifizierte radioimmunologische Methode, die die quantitative Erfassung von IgE im Meßbereich 1 - 400 E/ml ermöglicht.
Das Prinzip beruht auf der Koppelung von Anti IgE-Antikörpern mit gleichbleibender Bindungskapazität für IgE an ein Fest-Phasen-Polymer (Sephadex). Um die freien Bindungen an diesem Sephadex-Anti IgE-Antikörperkomplex konkurrieren ^{125}J-markierte IgE-Moleküle mit unmarkierten IgE-Molekülen einer Standard- bzw. Serumprobe. Nach einer Inkubationszeit von 12 Stunden (bei Raumtemperatur und vertikaler Rotation) wird das ungebundene ^{125}J-markierte IgE durch dreimaliges Waschen und Zentrifugieren entfernt und die verbleibende, d.h. gebundene Aktivität im Gammazähler gemessen. Diese meßbare Aktivität verhält sich umgekehrt proportional zur Menge des gebundenen Standard- bzw. Serum-IgE. Die Eichkurve muß über Verdünnungsreihen für jeden Ansatz neu hergestellt werden. Als Standard dient eine zugehörige Eichlösung, die gegen den "British Research Standard for Human Serum Immunoglobulin E, 68/341" des Internationalen Referenzzentrums für Immunglobuline der WHO (Lausanne, Schweiz) eingestellt wurde.

Bei den e i g e n e n Untersuchungen lag die Bindungskapazität bei 5 - 10fachem Ansatz aus 4 Kits verschiedener Charge zwischen 10,2 - 15,2% der 100%-Aktivität, die Mittlere Standardabweichung (2 SD) betrug 3,0 - 9,8% der Bindungskapazität (95% Vertrauensgrenze) bei guter Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse. Die zu untersuchenden Seren wurden jeweils 1: 10 verdünnt mit Doppelbestimmungen untersucht, bei hohen IgE-Werten in einem zweiten Ansatz 1 : 100 verdünnt aufgearbeitet.

2.4.3 ALLERGENHAUTTESTUNG

Die Testung wurde als modifizierter Pricktest durchgeführt. Als Testlösung dienten standardisierte Allergenextrakte der Fa Bencard. Die Bewertung der allergischen Hautreaktion erfolgte wie nachstehend:

++++ = Quaddeldurchmesser größer als 6 mm
+++ = " " 4 - 6 mm
++ = " " 3 mm
+ = " " kleiner als 3 mm
Ø = keine Quaddelbildung, Erythemdurchmesser unter 2 mm

Nur die +++ - ++++fach positiven Reaktionen wurden als "deutlich oder sicher positiv" gewertet, die + - ++fach starken Hautveränderungen als "fraglich positiv" angesehen. Bei der Auswertung wurde das Hauptgewicht auf die Quaddelgröße gelegt, die Erythembildung vernachlässigt.

Getestet wurden die folgenden Allergene:
Gräser-, Baum- und Kräuterpollen, gemischte Inhalationsallergene wie Hausstaub, Tierfelle und -haare, Hausstaubmilbe, Schimmelpilze (u.a. Alternaria tenuis, Aspergillus sp., Candida albicans, Penicillium sp.) sowie Bakterienmischungen mit Streptococcus pneumoniae, Lancefield und viridans, Staphylococcus aureus und albus, Neisseria catarrhalis, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Brucella abortus, Escherichia coli und Pseudomonas aeruginosa. Als Kontroll-Lösung diente das Lösungsmittel der Allergenextrakte ohne Allergengehalt. Als Testnadeln wurden Einmal-Blutentnahmelanzetten verwendet. Getestet wurde an der Volarseite der Unterarme, die zu diesem Zeitpunkt warm, normal durchblutet und frei von neurodermitischen Veränderungen sein mußten. Die Allergenlösung wirkte länger als 5 Minuten ein, die Auswertung der hyperergischen Reaktion erfolgte nach 15 Minuten.

2.4.4 STATISTISCHE METHODEN

Sämtliche statistische Berechnungen erfolgten auf dem Informatik-Rechner der Frauenklinik der Freien Universität Berlin (Klinikum Charlottenburg). Die Berechnungen wurden von Herrn Dipl.-Phys. J. Pachaly (Data Processing and Statistics) ausgeführt.
Die Korrelation zwischen der Höhe der Immunglobulinkonzentrationen in Serum und Speichel und dem Alter der Kinder wurde nach Spearman berechnet unter Berücksichtigung von Extremwerten und der Nicht-Normalverteilung. Bei den graphischen Darstellungen wurde aus zeichentechnischen Gründen teilweise der halblogarithmische Maßstab gewählt.

3.0 ERGEBNISSE

3.1 KLINISCHE UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE VOR BEHANDLUNGSBEGINN

Bei allen Kindern der Gruppe I (Bronchitis-Kinder) und II (Asthma-Kinder) hielt im Erkrankungsfall die klinische Symptomatik in der Regel 1 - 3 Wochen an. 32 der 99 Patienten hatten ihre mit oder ohne Obstruktion einhergehenden Bronchitisbeschwerden nur im Winterhalbjahr bzw. im Herbst und Frühjahr, die übrigen über das ganze Jahr verteilt. Die Häufigkeit der Beschwerden pro Jahr ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Häufigkeit der Beschwerden und ihre jahreszeitliche Abhängigkeit

Jahreszeit	Häufigkeit der Beschwerden pro Jahr			
	3 - 4x	5 - 7x	8 - 12x	>12x
Gruppe I (n = 17)				
Winterhalbjahr	1	2	0	0
ganzes Jahr	0	8	6	0
Gruppe II (n = 82)				
Winterhalbjahr	7	22	0	0
ganzes Jahr	4	13	24	12

In beiden Gruppen traten die ersten Symptome überwiegend schon in den ersten drei Lebensjahren auf: in der Gruppe I in 82%, in der Gruppe II in 79% der Fälle (Tabelle 2).

Tabelle 2: Zeitliches Auftreten der ersten Beschwerden

Erkrankungsbeginn	Gruppe I n	Gruppe II n
1. - 3. Lebensjahr	14	65
4. - 6. Lebensjahr	3	15
nach 6. Lebensjahr	Ø	2
n =	17	82

61 der 99 Kinder wurden HNO-ärztlich untersucht. Bei 38 der 61 Patienten wurden adenoide Vegetationen diagnostiziert bzw. eine Adenotomie durchgeführt (keine Angabe in 38 Fällen).
In 89 Fällen wurde bei der Erstuntersuchung eine Röntgenuntersuchung der Nasennebenhöhlen veranlaßt. Sie ergab 42 mal eine Teilverschattung der Sinus maxillares, 15 mal bestand eine Totalverschattung bzw. eine Sinusitis, 32 mal war der Befund regelrecht.
Die Röntgenuntersuchung des Thorax wurde in 90 Fällen durchgeführt. Dabei zeigten 75 Aufnahmen eine deutliche Peribronchitis, die in 19 Fällen mit einer gleichzeitig bestehenden mäßigen Überblähung der Lungen einherging.
Die Verteilung der oben genannten Befunde in beiden Patientengruppen ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Hinsichtlich atopischer Krankheitszeichen hatten 4 der 17 Patienten der Gruppe I eine Neurodermitis oder Pollinosisbeschwerden. Von den 82 Patienten der Gruppe II wiesen 28 neurodermitische Hautveränderungen auf, 26 hatten allergische Beschwerden wie Heuschnupfen, Urtikaria oder Asthma-Anfälle nach Kontakt mit Inhalationsallergenen. Die Kombination der Krankheitssymptome bei allen Kindern beider Gruppen ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 3: Ergebnis der Röntgen-Untersuchungen

Rö-NNH	Gruppe I n	Gruppe II n
ohne Befund	5	27
Teilverschattung	9	33
Sinusitis	2	13
n =	16	73
keine Aufnahme	1	9
Rö-Thorax	**n**	**n**
ohne Befund	4	11
Peribronchitis	9	47
Peribronchitis u. Überblähung	2	17
n =	15	75
keine Aufnahme	2	7

Tabelle 4: Klinische Krankheitszeichen der Patienten bzw. Kombination der bestehenden Symptome

Klinische Symptome	Gruppe I n	Klinische Symptome	Gruppe II n
B	13	AB	39
B + N	1	AB + N	17
B + N + A	1	AB + N + P	3
B + P	1	AB + N + A	6
B + A	1	AB + N + P + A	2
		AB + P	4
		AB + A	9
		AB + P + A	2
n =	17	n =	82

Hinsichtlich einer erblichen Belastung konnten in 3 Fällen keine Angaben erhalten werden, da es sich um Heim- bzw. Adoptivkinder handelte. Bei den übrigen 96 befragten Patienten bestand in bezug auf die erbliche Belastung kein erheblicher Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. In der Gruppe I war 10 mal (= 62,5%) ein Atopie-Hinweis aus der Familienanamnese zu entnehmen, 44 mal (= 55,0%) in der Gruppe II (Tabelle 5).

Tabelle 5: Korrelation zwischen positiver Familienanamnese einerseits und zusätzlichen Atopie-Merkmalen beim Patienten andererseits

Klinische Symptome	n	positive Familienanamnese
Gruppe I (n = 17; 1 mal keine Angabe)		
B	13	8
B + N o. A o. P	3	2
n =	16	10
Gruppe II (n = 82; 2 mal keine Angabe)		
AB	39	20
AB + N o. A o. P	41	24
n =	80	44

Insgesamt war damit bei 54 der 96 Patienten eine atopische Belastung durch die Eltern oder andere Angehörige gegeben. In 18 Familien lag eine mehrfache Belastung vor, d.h. der Vater und/oder die Mutter und/oder andere Angehörige hatten Atopie-Merkmale. In 42 Fällen war die Familienanamnese leer (Tabelle 6).

Tabelle 6: Familiäre Atopie-Belastung

Klinische Symptome	Vater n	Mutter n	Verwandte n
Gruppe I (n = 17; 1 mal keine Angabe)			
AB	1	1	1
N	-	1	-
P	-	-	-
A	4	3	1
n =	5	5	2
davon 2 mehrfache familiäre Belastungen: Vater + Verwandte:			2
keine familiären Atopie-Hinweise:			6
Gruppe II (n = 82; 2 mal keine Angabe)			
AB	4	1	18
N	5	5	6
P	5	5	2
A	2	4	3
n =	16	15	29
davon 16 mehrfache familiäre Belastungen:			
Vater + Mutter:			4
Vater + Verwandte:			6
Mutter + Verwandte:			5
Vater + Mutter + Verwandte:			1
keine familiären Atopie-Hinweise:			36

Bei 90 der 99 Patienten wurde eine cutane Allergentestung vorgenommen. 9 Kinder in einem Alter unter 2 Jahren wurden nicht getestet, da in diesem Alter die allergischen Hautreaktionen aufgrund der noch nicht voll ausgereiften immunologischen Reaktionslage des kindlichen Organismus fast immer negativ ausfallen (Wittig 1966).

In der Gruppe I reagierten von 14 getesteten Kindern 11 (= 78,5%) negativ, 2 (= 14,3%) fraglich positiv (+ - ++), 1 Kind (= 7,1%) ++++fach positiv. Zwei der zuletzt genannten Patienten hatten eine positive Familienanmnese in bezug auf Atopie-Hinweise bei Angehörigen.
In der Gruppe II zeigten 32 (= 42,1%) von 76 untersuchten Kindern eine negative Hauttestreaktion, 32 (= 42,1%) reagierten fraglich positiv (+ - ++), 12 (= 15,8%) deutlich positiv (+++ - ++++). Insgesamt fiel damit die Pricktestreaktion bei 43 (= 47,8%) von 90 getesteten Patienten negativ aus, 34 mal (= 37,8%) fraglich positiv und 13 mal (= 14,4%) sicher positiv, wie es in Abbildung 3 dargestellt wurde.
Die deutlich positiven Hautveränderungen betrafen 9 mal Pollenallergene, 5 mal Tierfelle bzw. -haare und 1 mal Hausstaub. Die Testung mit Bakterienextrakten erbrachte

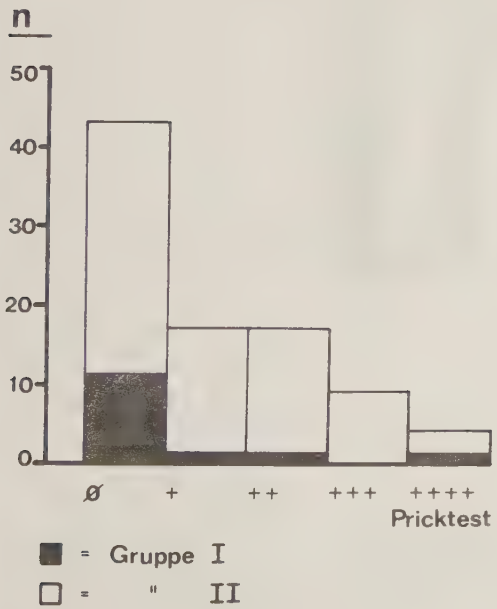

Abbildung 3:
Verteilung der jeweiligen Pricktestreaktionen in bezug auf die getesteten Patienten der Gruppe I (n = 14) und der Gruppe II (n = 76)

in 3 Fällen fraglich positive Reaktionen (+) und in keinem Fall eine +++ - ++++fach positive Hautreaktion.

Vergleicht man den Ausfall der Pricktestung mit dem Lebensalter zum Zeitpunkt der Testung, so steigt die Zahl der positiven Testreaktionen innerhalb der jeweiligen Altersgruppe nach dem 3. Lebensjahr deutlich an. Abbildung 4 stellt die prozentuale Verteilung der Pricktestreaktion innerhalb der jeweiligen Altersgruppe dar. Es ist ersichtlich, daß die Mehrzahl der Kinder (n = 65) 3,1 bis 9 Jahre alt war, die restlichen 25 Patienten verteilen sich etwa gleichmäßig auf die übrigen Altersklassen. Während bis zum 3. Lebensjahr von 10 Kindern nur 1 Kind (= 10%) eine fraglich positive und kein Kind eine deutlich positive Hautreaktion zeigte, reagierten in der nächsten Altersklasse bis zum 6. Lebensjahr bereits

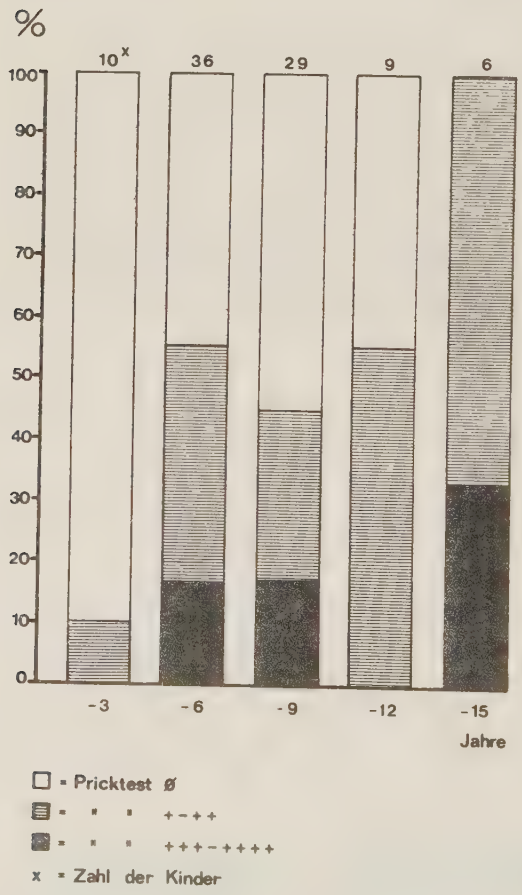

Abbildung 4: Die prozentuale Verteilung der Pricktestreaktionen innerhalb der jeweiligen Altersklassen (Gruppe I und II, n = 90)

14 von 36 Kindern (= 38,9%) fraglich positiv und 6 (= 16,7%) deutlich positiv. Eine ähnliche Verteilung war bis zum 12. Lebensjahr gegeben. Danach nahm die Zahl der negativen Reaktionen weiter ab, d.h. kein Kind hatte eine negative Hauttestreaktion, 4 der 6 Kinder dieser Altersgruppe (= 66,7%) zeigten eine fraglich positive Hautveränderung im Test, 2 (= 33,3%) eine sicher positive Reaktion. Tabelle 7 gibt die Verteilung der Pricktestreaktionen innerhalb der einzelnen Altersklassen nach Gruppe I und II getrennt wieder.

Tabelle 7: Die Verteilung der Pricktestreaktion innerhalb der jeweiligen Altersklassen der Gruppe I und II

Alter in Jahren	Pricktestreaktion Ø n	+ n	++ n	+++ n	++++ n
Gruppe I (n = 17; 3 Kinder nicht getestet)					
0 - 3	-	-	-	-	-
3,1 - 6	5	1	1	-	-
6,1 - 9	6	-	-	-	-
9,1 - 12	-	-	-	-	-
12,1 - 15	-	-	-	-	1
Gruppe II (n = 82; 6 Kinder nicht getestet)					
0 - 3	9	1	-	-	-
3,1 - 6	11	6	6	5	1
6,1 - 9	10	3	5	5	-
9,1 - 12	4	2	3	-	-
12,1 - 15	-	2	2	-	1

Hinsichtlich einer Eosinophilie wurden im Differentialblutbild zwischen 0 - 23 Eosinophile pro 100 Zellen ge-

funden. Die Zahl der Eosinophilen stand in keiner Relation zum Pricktestergebnis. Weiterhin lag kein Unterschied zwischen den Gruppe I und II vor.

3.2 DIE IMMUNGLOBULINE IgA, IgG, IgM UND IgE

3.2.1 NORMALWERTE

Die Normalwerte für die Immunglobuline IgA, IgG und IgM im Serum gesunder Kinder wurden den Tabellen der Behringwerke AG entnommen. Letztere geben die normalen Konzentrationen in Abhängigkeit vom Lebensalter in Prozent der Erwachsenen-Norm an. Die Werte wurden aufgrund einer statistischen Auswertung der Ergebnisse verschiedener Autoren errechnet (Allansmith et al. 1968, Buckley et al. 1968, Johansson u. Berg 1967, Stege u. Gugler 1968, Stiehm u. Fudenberg 1966).
Die in der Literatur angegebenen Normalwerte wechseln - zum Teil erheblich - von Autor zu Autor. Abbildung 5 gibt die Normalbereiche verschiedener Untersuchergruppen wieder. Ursachen der abweichenden Ergebnisse sind: Unterschiedliche Standardseren und wechselnde Bestimmungsmethoden sowie populationsbedingte Unterschiede. Diese Abweichungen werden durch Angabe von Relativwerten (bei Kindern: Angabe in Prozent der Erwachsenen-Norm) und durch Bezugnahme auf ein Internationales Standardserum weitgehend ausgeglichen (Corrodie u. Hitzig 1973, Johansson u. Berg 1967, Rauer u. Freund 1969).
Der Umrechnung der bei den e i g e n e n Untersuchungen gefundenen Werte der Immunglobuline IgA, IgG und IgM im Serum (Ergebnisse in mg%) in "Prozent der Erwachsenen-Norm" wurden die Immunglobulinkonzentrationen gesunder deutscher Erwachsener von Becker et al. (1968) zugrunde gelegt, der zur Bestimmung der Immunglobulinspiegel die gleiche Bestimmungsmethode bzw. die gleichen Materialien verwandte. Nach Becker et al. betragen die normalen Konzentrationen im Serum Erwachsener für IgA 210 mg%, für IgG 1250 mg% und für IgM 125 mg% bei den Männern und 160 mg% bei den Frauen. Die von dieser Arbeitsgruppe und teilweise auch in der Literatur angegebenen geschlechtsbedingten Unterschiede für IgM (bei älte-

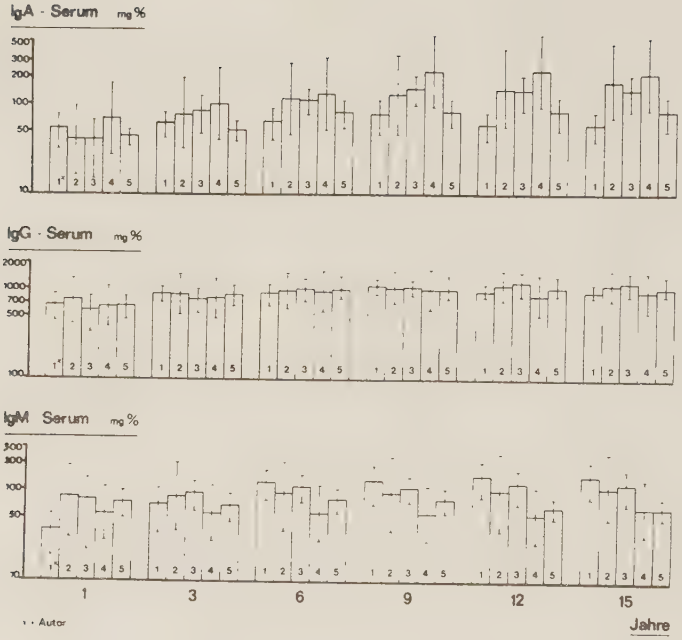

Abbildung 5: Normalwerte der Immunglobuline IgA, IgG und IgM im Serum gesunder Kinder. Angabe in mg% (x = Autor)

Autoren:

1. Stiehm u. Fudenberg 1966 (Platten eigener Herstellung; arithmetisches Mittel ± 1 SD)
2. Allansmith et al. 1968 (Platten der Hyland-Laboratories; geometrisches Mittel ± 2 SD)
3. Geiger u. Hofmann 1970 (Bestimmung nach Oudin; arithmetisches Mittel ± 1 SD)
4. Buckley et al. 1968 (Platten der Hyland-Laboratories; geometrisches Mittel ± 2 SD)
5. Rauer u. Freund 1969 (Platten der Behringwerke AG; arithmetisches Mittel ± 1 SD)

ren Mädchen und Frauen ca 20 mg% höher als beim männlichen Geschlecht) wurden aufgrund des jugendlichen Alters der eigenen Patientengruppe nicht berücksichtigt. Den e i g e n e n Berechnungen wurde der Mittelwert zugrunde gelegt.

Für die Immunglobuline S IgA, S IgG und S IgM im Speichel sind erst wenige "Normalwerte" bekannt. Der Vergleich zwischen den Ergebnissen der einzelnen Autoren gestaltet sich schwierig, da zum einen stimulierter Parotisspeichel, zum anderen stimulierter oder unstimulierter Gesamtspeichel sowie Sputum oder Tracheobronchialsekret mit unterschiedlichen Bestimmungsmethoden untersucht wurden. Die bisher angegebenen Werte sind der Tabelle 8 zu entnehmen, desgleichen die e i g e n e n , bei 34 gesunden Kindern im u n s t i m u l i e r t e n G e s a m t s p e i c h e l ermittelten Werte.

Tabelle 9 zeigt die in der Literatur angegebenen Normalbereiche für Immunglobulin E im Serum. Die Angaben beziehen sich teilweise auf ng/ml, teilweise auf E/ml, wie sie von der WHO empfohlen werden.
Bei der von mir verwendeten Methode (RIST) werden E/ml gemessen.
Wie aus den von den einzelnen Autoren ermittelten Normalwerten ersichtlich ist, sind "mäßige IgE-Erhöhungen" nur mit Einschränkung vom "oberen Normbereich" abgrenzbar, zumal in Einzelfällen Atopiker mit klinisch manifester Allergie immer wieder niedrige, d.h. nicht erhöhte IgE-Werte aufweisen können, zum anderen gesunde Kontrollpersonen IgE-Konzentrationen oberhalb des oberen Normbereiches zeigen (Johansson 1968, Johansson u. Zetterström 1975, Kjellmann 1975, Loeffler et al. 1973).

Tabelle 8: Werte der Immunglobuline S IgA, S IgG und S IgM im Gesamtspeichel gesunder Kontrollpersonen

AUTOR UND MATERIAL (Land u. Methode)	IMMUNGLOBULINE IM SPEICHEL S IgA	S IgG	S IgM
Savilahti 1973, stimul. Gesamtspeichel, Kinder (Finnland, RID-Immonen)	2,1 ± 1,3 IE/ml (0,6 - 4,1)	0,34 ± 0,31 IE/ml (0,13 - 0,80)	< 0,4 IE/ml
Bluestone et al. 1972, unstimul. Gesamtspeichel, Erwachsene (USA, EIT-Behring)	10,3 ± 2,5 mg% (3,8 - 27,0)	12,1 ± 1,3 mg% (9,0 - 19,0)	0
Patakfalvi et al. 1971, Speichel, Erwachsene (Ungarn, RID-Behring)	9,8 ± 2,0 mg%	-	-
South et al. 1967, unstimul. Gesamtspeichel, Kinder (USA, ID)	0,10 - 2,0 mg%	-	-
EIGENE WERTE, unstimul. Gesamtspeichel, Kinder n = 34, $\bar{x}$ = 12,4 Jahre (RID-Behring)	9,2 ± 5,2 mg% (2,7 - 26,0)	3,1 ± 3,0 mg% (0,2 - 14,0)	1,4 ± 1,4 mg% (0,1 - 5,8)

RID = Radiale Immundiffusion
ID = Immundiffusion nach Oudin
EIT = Elektro-Immundiffusions-Technik

Tabelle 9: Normalwerte für Immunglobulin E im Serum gesunder Kontrollpersonen

AUTOR u. MATERIAL (Land, Methode)	
Loeffler et al. 1973, Erwachsene u. Kinder (USA, RIST°)	0 - 399 E/ml = gesunde Erwachsene bzw. Nicht-Allergiker, 5% der Allergiker liegen in diesem Bereich 400 - 799 E/ml = "Grauzone", Gruppe der fraglichen Allergiker, 11% der sicheren Allergiker fallen in diesen Bereich über 800 E/ml = Allergiker, 5% der Nicht-Allergiker liegen in diesem Bereich
Johansson 1968, Erwachsene (Schweden, RIST)	248 ng/ml (95%-Vertrauensgrenze: 61,4 - 1.000 ng/ml) langsamer Anstieg der IgE-Werte während der Kindheit auf Erwachsenen-Werte
Johansson u. Zetterström 1975, Erwachsene (Schweden, RIST)	25 E/ml = geometr. Mittel des Normalbereiches (obere 2s Grenze = 150 E/ml) 64% der Nicht-Atopiker liegen unter 20 E/ml 1,7% " " " " " über 100 E/ml 0% der Atopiker liegen unter 20 E/ml 63% " " " " über 100 E/ml
Kjellman 1975, Kinder (Schweden, RIST)	7 - 39 E/ml = geometr. Mittel des Normalbereiches (oberer 2s Bereich: 40 - 337 E/ml), nach Altersklassen aufgeschlüsselt)

RIST = Radioimmunosorbens-Test, Pharmacia
RIST° = Radioimmunosorbens-Test, eigene Materialien

3.2.2 EIGENE WERTE VOR BEHANDLUNGSBEGINN

3.2.2.1 IgA, IgG UND IgM IM SERUM

Bei 89 Kindern wurden vor Beginn der Vakzinebehandlung die Immunglobuline IgA, IgG und IgM im Serum bestimmt. Die Abbildungen 6 - 8 geben die gefundenen Konzentrationen in Abhängigkeit vom Lebensalter wieder (Angabe in Prozent der Erwachsenen-Norm). Der schraffierte Bezirk umfaßt den jeweiligen Normalbereich.

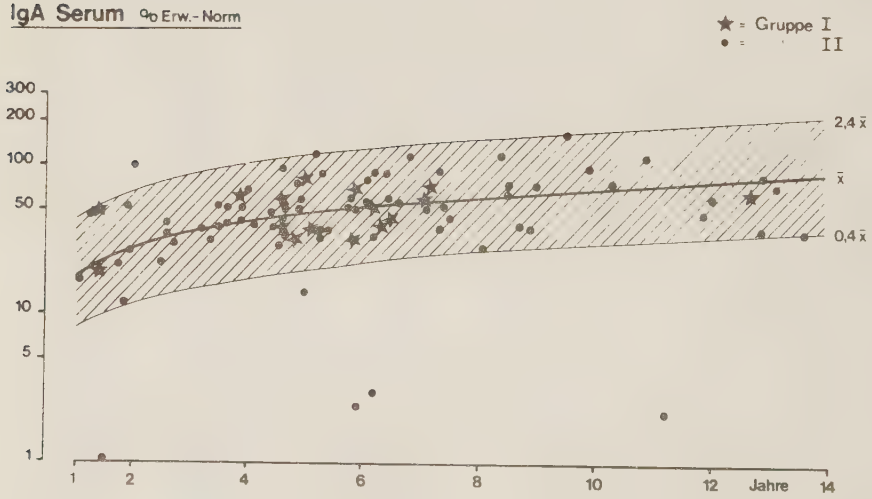

Abbildung 6: Immunglobulin A-Konzentration im Serum in Abhängigkeit vom Lebensalter (Angabe in % der Erw.-Norm, halblogarithmischer Maßstab)
Gruppe I: n = 16
Gruppe II: n = 73

Bei Prüfung der Höhe der Immunglobulinkonzentrationen in bezug auf das Alter der Kinder ergab sich der bekannte signifikante Anstieg für alle drei Immunglobulinklassen:

IgA	p	$< 0{,}001$
IgG	p	$< 0{,}01$
IgM	p	$< 0{,}05$

5 Kinder hatten einen erniedrigten IgA-Gehalt im Serum, 1 Kind hatte einen erhöhten Wert. Hinsichtlich des IgG

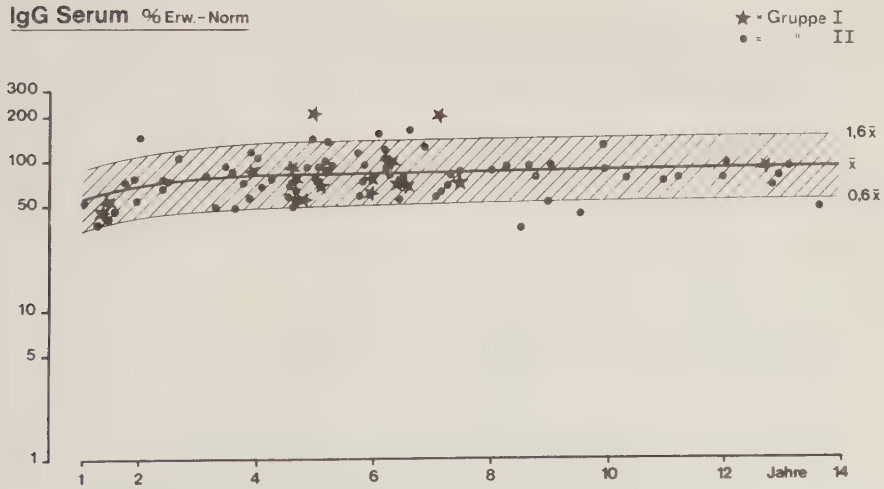

Abbildung 7: Immunglobulin G-Konzentration im Serum in Abhängigkeit vom Lebensalter (Angabe in % der Erw.-Norm, halblogarithmischer Maßstab)
Gruppe I: n = 16
Gruppe II: n = 73

lagen 3 Kinder mit ihren Werten unterhalb der unteren Normgrenze und 6 Kinder oberhalb der oberen Normgrenze. Das IgM war 6 mal erniedrigt und 8 mal erhöht. Nur in einem Fall waren IgA und IgM gleichzeitig erniedrigt (Tabelle 10).

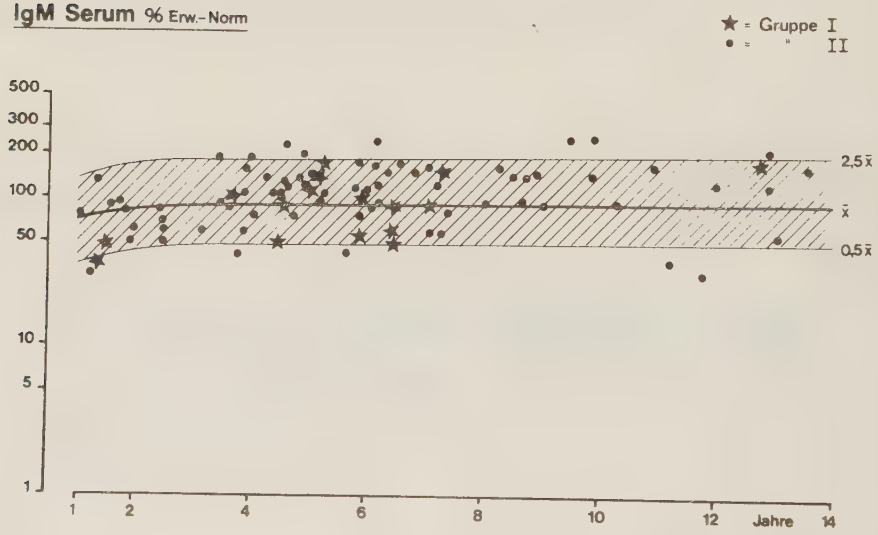

Abbildung 8: Immunglobulin M-Konzentration im Serum in Abhängigkeit vom Lebensalter (Angabe in % der Erw.-Norm, halblogarithmischer Maßstab)
Gruppe I: n = 16
Gruppe II: n = 73

Tabelle 10: Immunglobulinkonzentrationen im Serum bei Werten unterhalb der unteren Normgrenze

Alter in Jahr, Monat	IgA mg%	IgG mg%	IgM mg%
Immunglobulin A-Erniedrigung			
1,5	2	700	112
5,1	23	730	129
6,0	4	1100	251
6,4	5	1620	368
Immunglobulin G-Erniedrigung			
8,3	151	460	211
9,5	120	590	83
13,3	82	610	246
Immunglobulin M-Erniedrigung			
1,1	79	700	69
1,3	103	480	44
3,10	90	830	63
5,9	108	1460	58
12,1	100	1000	46
Immunglobulin A- und Immunglobulin M-Erniedrigung			
11,1	4	960	56

3.2.2.2 S IgA, S IgG UND S IgM IM SPEICHEL

Bei 81 Kindern wurden gleichzeitig mit den Immunglobulinen im Serum die Immunglobuline S IgA, S IgG und S IgM im unstimulierten Gesamtspeichel untersucht. In den Abbildungen 9 - 11 wurden die gefundenen Konzentrationen in Abhängigkeit vom Alter der Patienten dargestellt (Angabe in mg%). Bei Prüfung der Immunglobulinkonzentrationen in bezug auf das Alter der Kinder ergab sich eine signifikante altersabhängige Entwicklung nur für S IgA:

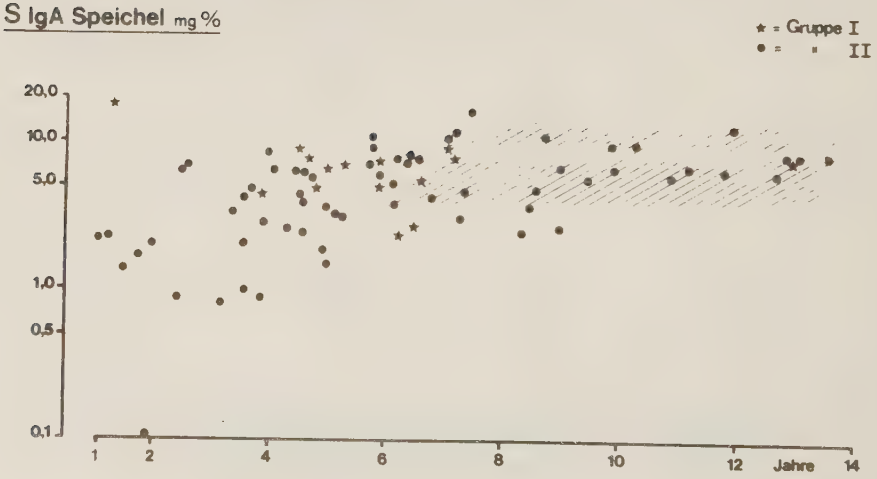

Abbildung 9: Immunglobulin A-Konzentration im unstimulierten Gesamtspeichel in Abhängigkeit vom Lebensalter (Angabe in mg%, halblogarithmischer Maßstab)
Gruppe I: n = 15
Gruppe II: n = 66

S IgA $p < 0{,}001$
S IgG $p > 0{,}05$
S IgM $p > 0{,}05$

Der schraffierte Bezirk in den Abbildungen gibt den e i g e n e n , bei 34 gesunden Kindern im Alter von 6,4 - 15,3 Jahren ($\bar{x}$ = 12,4 Jahre) gefundenen Normalbereich an (95%-Vertrauensgrenze). Im Vergleich mit diesen Normalwerten der Immunglobuline im unstimulierten Gesamtspeichel war das S IgA in der Patientengruppe nur 2 mal erhöht. Bei 6 Kindern, die altersmäßig der gesunden Kontrollgruppe entsprachen, fanden sich erniedrigte Werte. Die Konzentrationen bei den jüngeren Patienten waren

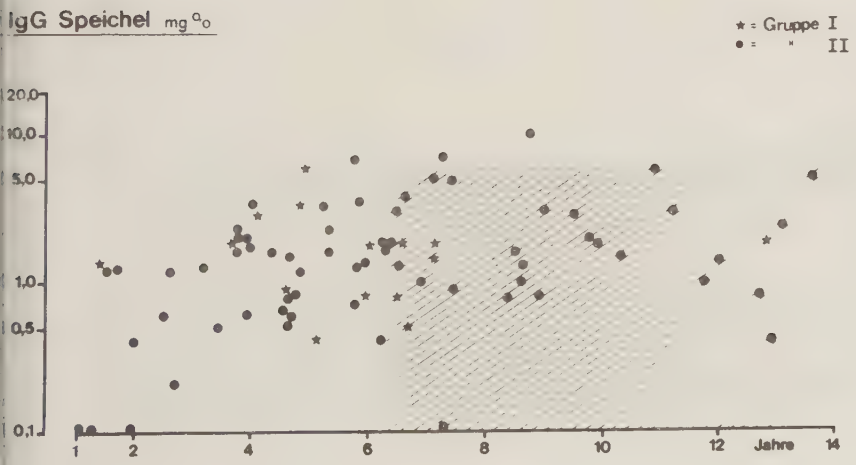

Abbildung 10: Immunglobulin G-Konzentration im unstimulierten Gesamtspeichel in Abhängigkeit vom Lebensalter (Angabe in mg%, halblogarithmischer Maßstab)
Gruppe I: n = 15
Gruppe II: n = 66

aufgrund der altersabhängigen Entwicklung des S IgA und der für diese Altersgruppe fehlenden eigenen Normalwerte nicht als "normal" oder "erniedrigt" einzustufen.
Die quantitative Bestimmung des S IgG ergab 4 mal Werte oberhalb der oberen Normgrenze, die des S IgM 5 mal. Das S IgM lag im Gegensatz zu S IgA und S IgG in 25% der Fälle nur in Spuren bzw. in einer Konzentration bis 0,1 mg% vor.

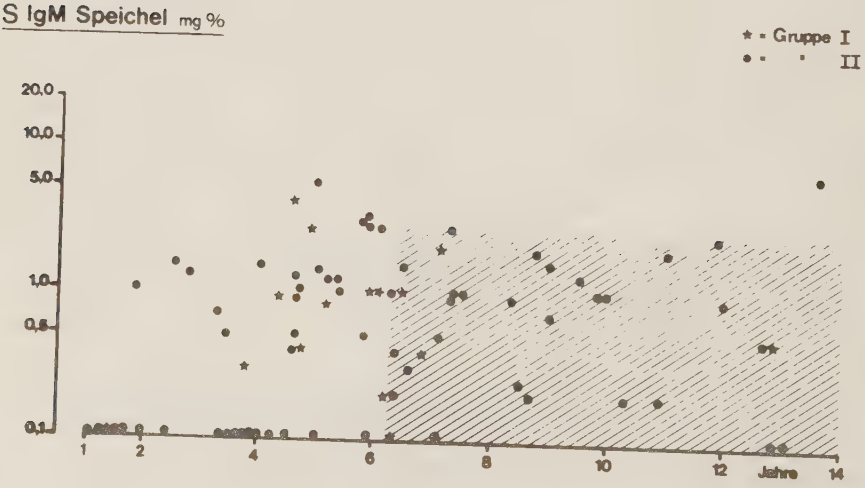

Abbildung 11: Immunglobulin M-Konzentration im unstimulierten Gesamtspeichel in Abhängigkeit vom Lebensalter (Angabe in mg%, halblogarithmischer Maßstab)
Gruppe I: n = 15
Gruppe II: n = 66

3.2.2.3 IgE IM SERUM

Bei 67 der insgesamt 99 Patienten erfolgte vor Behandlungsbeginn eine einmalige Bestimmung der Immunglobulin E-Konzentration im Serum. In Abbildung 12 wurden die gefundenen Werte in Abhängigkeit vom Patientenalter dargestellt (Angabe in E/ml). Eine signifikante altersabhängige Änderung der Konzentration war nicht nachweisbar ($p > 0{,}05$). Innerhalb der einzelnen Altersklassen bestand eine starke Streuung der IgE-Werte. In bezug auf den 1975 von Johansson u. Zetterström angegebenen

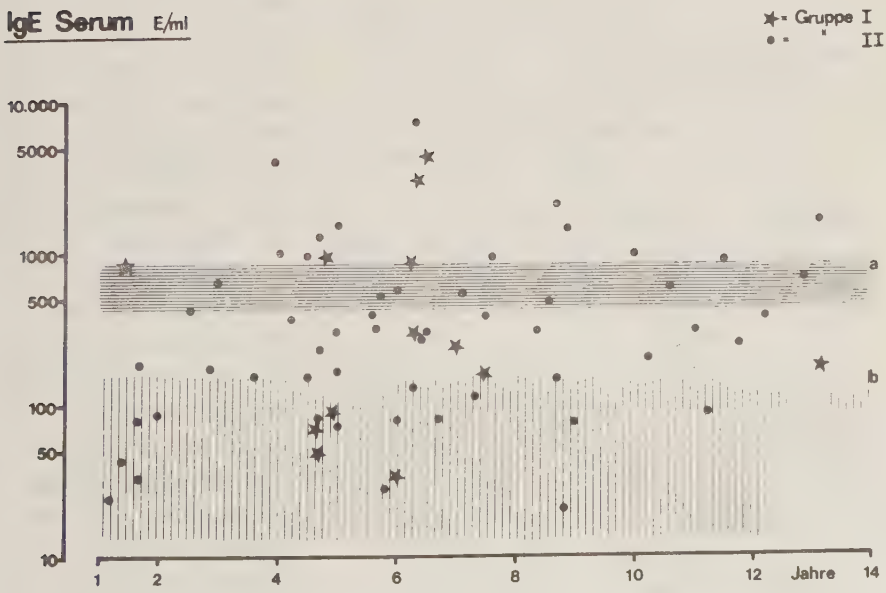

Abbildung 12: Immunglobulin E-Konzentration im Serum in Abhängigkeit vom Lebensalter (Angabe in E/ml, halblogarithmischer Maßstab)
Gruppe I: n = 13
Gruppe II: n = 54

a = "Grauzone" nach Loeffler et al. (1973)
b = "Normbereich" nach Johansson u. Zetterström (1975)

Normalbereich (obere 2s Grenze = 150 E/ml) hatten 44 der 67 untersuchten Kinder erhöhte IgE-Konzentrationen im Serum, 8 mal betraf diese Erhöhung Kinder der Gruppe I, 1 weiteres Kind dieser Gruppe lag mit seinem Wert direkt an der oberen Normgrenze. Im Vergleich mit den Normalbereichen von Loeffler et al. (1973) lagen 10 der insgesamt 67 Werte in der sog. "Grauzone" (= nicht sicher pathologischer Bereich), d.h. es handelte sich um Konzentrationen zwischen 400 und 800 E/ml. 15 Kinder hatten IgE-Spiegel oberhalb von 800 E/ml, 3 mal handelte es sich dabei um Kinder der Gruppe I, die keine Atopie-Merkmale aufwiesen. Alle anderen erhöhten IgE-Werte gehörten zu Patienten mit Atopie-Hinweisen wie Asthma bronchiale mit oder ohne Neurodermitis oder Pollinosis. In Abbildung 13 wurden die einzelnen klinischen Krank-

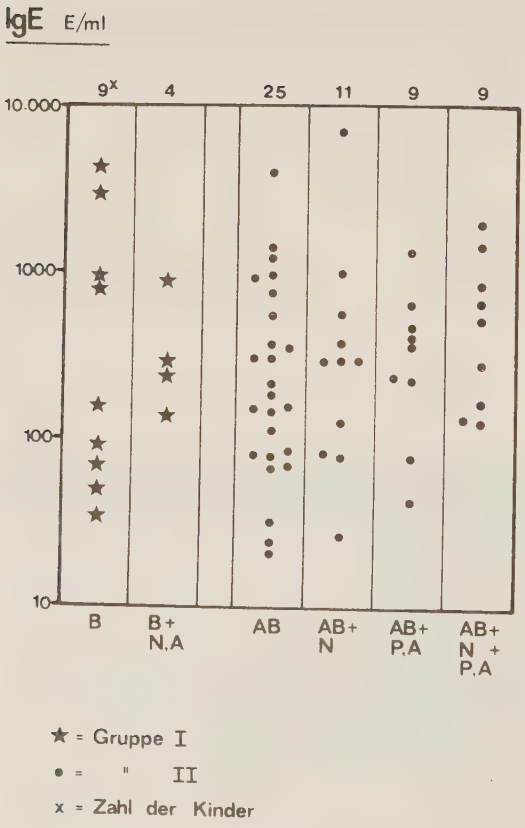

Abbildung 13: Immunglobulin E-Konzentration im Serum in Zuordnung zu den einzelnen klinischen Krankheitsbildern (halblogarithmischer Maßstab)

heitsbilder den entsprechenden IgE-Werten zugeordnet. Signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen bestanden nicht. Jedoch wiesen Kinder mit fraglich positiven oder deutlich positiven Hautreaktionen auf Inhalationsallergene seltener niedrige IgE-Werte (unter 150 E/ml) auf als Kinder mit negativer Pricktestreaktion (Abbildung 14). Auch hier bestand eine starke Streuung der IgE-Konzentrationen in den einzelnen Gruppen.

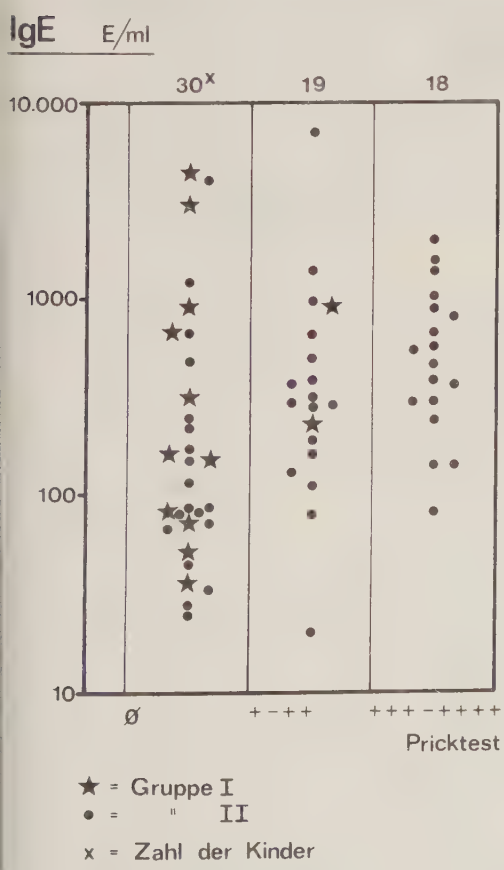

Abbildung 14: IgE-Konzentration im Serum in Zuordnung zur jeweiligen Pricktestreaktion (halblogarithmischer Maßstab). Gruppe I: n = 13
Gruppe II: n = 54

3.2.3 VERHALTEN DER IMMUNGLOBULINE IgA, IgG UND IgM WÄHREND DER THERAPIE

3.2.3.1 IgA, IgG UND IgM IM SERUM

Vor, gegen Ende und später als 2 Monate nach Beendigung der Vakzinebehandlung wurden bei 51 der insgesamt 99 Patienten die Immunglobuline IgA, IgG und IgM im Serum quantitativ untersucht. Die Ergebnisse sind in Form der Mittelwerte und Streubereiche in Tabelle 11 angegeben. Signifikante Änderungen der Mittelwerte vor Beginn und am Ende der Behandlung waren nicht nachweisbar.

Tabelle 11: Immunglobulinkonzentrationen im Serum bei 51 Kindern in Abhängigkeit von der Therapie (Gruppe I und II)

Immunglobuline in mg%	Arithmetisches Mittel	Extrem-werte
IgA vor Therapie	110	25 - 396
IgA am Ende der Therapie	107	11 - 396
IgG vor Therapie	1013	530 - 2180
IgG am Ende der Therapie	995	440 - 1840
IgM vor Therapie	150	44 - 386
IgM am Ende der Therapie	159	58 - 290

(n = 51)

In der Abbildung 15 wurden die Einzelbestimmungen graphisch dargestellt.

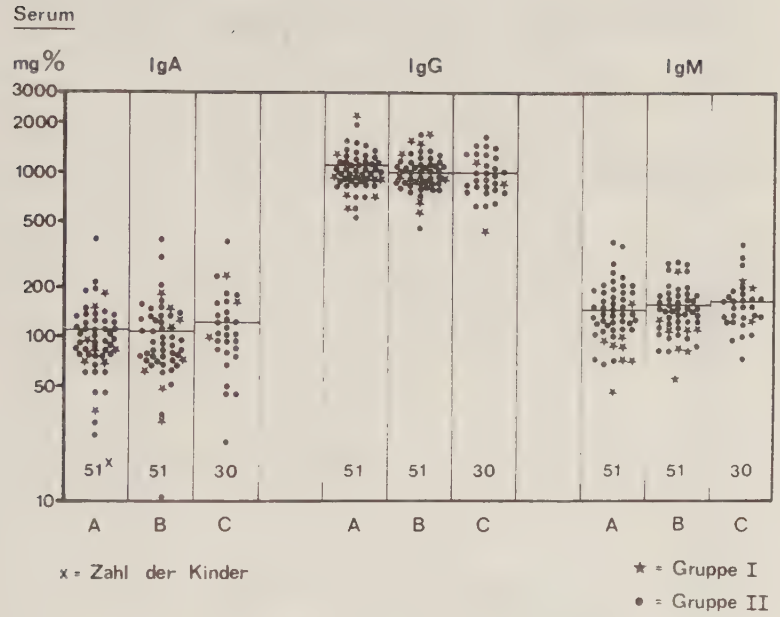

Abbildung 15: Die Immunglobulinkonzentration im Serum:
A = vor Therapie
B = am Ende der Therapie
C = später als 2 Monate nach Beendigung der Therapie

(Gruppe I: n = 8; Gruppe II: n = 43; halblogarithmischer Maßstab)

Die Abbildungen 16 - 18 zeigen die individuellen Einzelverläufe von 30 Kindern, bei denen auch später als 2 Monate nach Beendigung der Behandlung eine Immunglobulinbestimmung durchgeführt wurde. Auch diese individuellen Längsschnittbeobachtungen erbrachten bis auf einzelne, möglicherweise infektbedingte Ausnahmen keine signifikan-

ten Veränderungen der Immunglobulinkonzentration während der Therapie. Es zeigten sich einzelne absteigende bzw. ansteigende, meist jedoch gleichbleibende Verläufe.

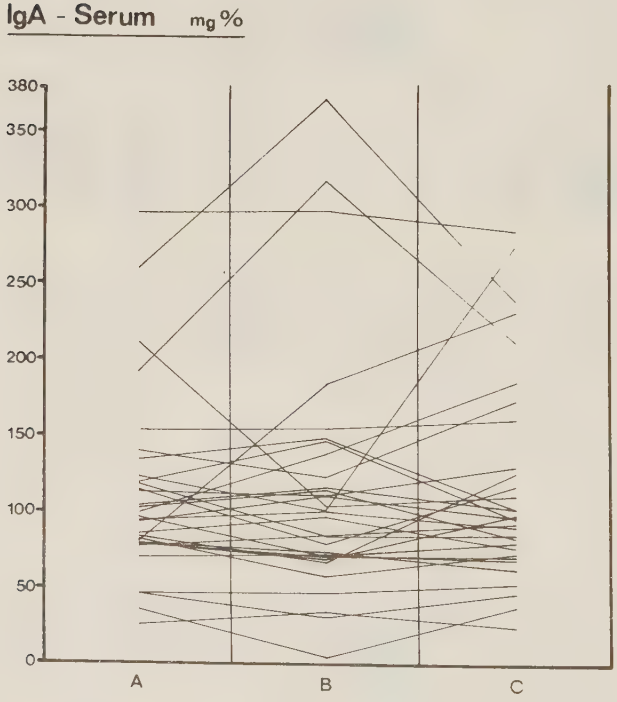

Abbildung 16

Abbildungen 16 - 17 - 18: Individuelle Längsschnittbeobachtungen der Immunglobuline IgA, IgG und IgM im Serum (Gruppe I u. II, n = 30, Angabe in mg%):
A = vor Therapie
B = am Ende der Therapie
C = später als 2 Monate nach Beendigung der Therapie

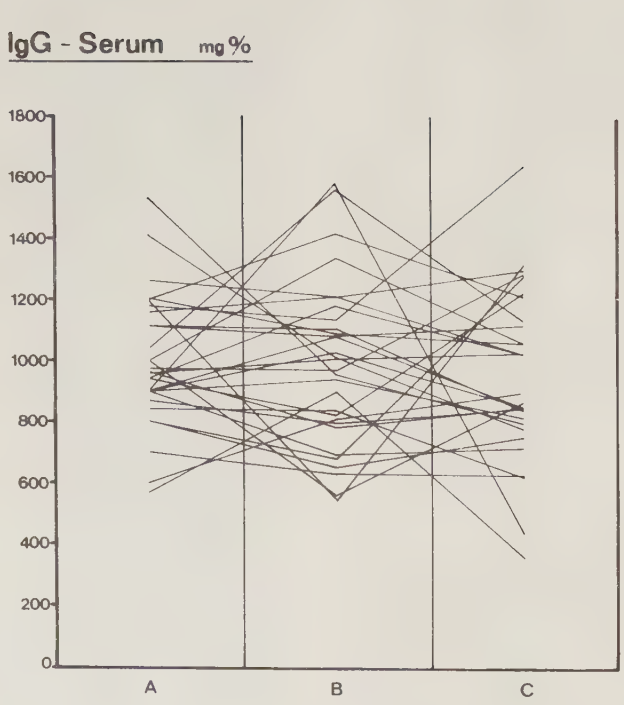

Abbildung 17

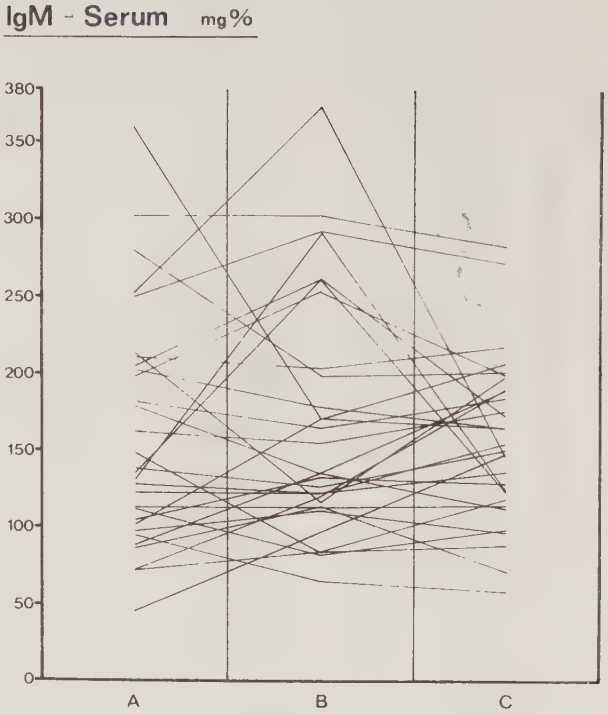

Abbildung 18

3.2.3.2 S IgA, S IgG UND S IgM IM SPEICHEL

Wie im Serum wurden auch im unstimulierten Gesamtspeichel die Immunglobuline S IgA, S IgG und S IgM quantitativ untersucht. Tabelle 12 gibt die Mittelwerte und Streubereiche der einzelnen Klassen vor Beginn und am Ende der Therapie wieder.

Tabelle 12: Immunglobulinkonzentrationen im unstimulierten Gesamtspeichel bei 51 Kindern in Abhängigkeit von der Therapie (Gruppe I und II)

Immunglobuline in mg%	Arithmetisches Mittel	Extremwerte
S IgA vor Therapie	5,1	0,1 - 11,5
S IgA am Ende der Therapie	7,2	0,1 - 18,3
S IgG vor Therapie	1,8	0,1 - 7,8
S IgG am Ende der Therapie	1,8	0,1 - 9,2
S IgM vor Therapie	1,2	0,1 - 5,4
S IgM am Ende der Therapie	1,1	0,1 - 5,8

(n = 51)

In der Abbildung 19 wurden die einzelnen Werte graphisch dargestellt. In bezug auf die Mittelwerte der jeweiligen Gruppen war eine Änderung im mittleren Immunglobulingehalt vor und am Ende der Therapie nur für S IgA nachweisbar. Dise Änderung war gerade eben signifikant: Der mittlere Anstieg des S IgA gegen Ende der Therapie betrug 43% des Ausgangswertes (Anstieg im Bereich der 95%-Vertrauensgrenzen = 7 -109% des Ausgangswertes), d.h. im

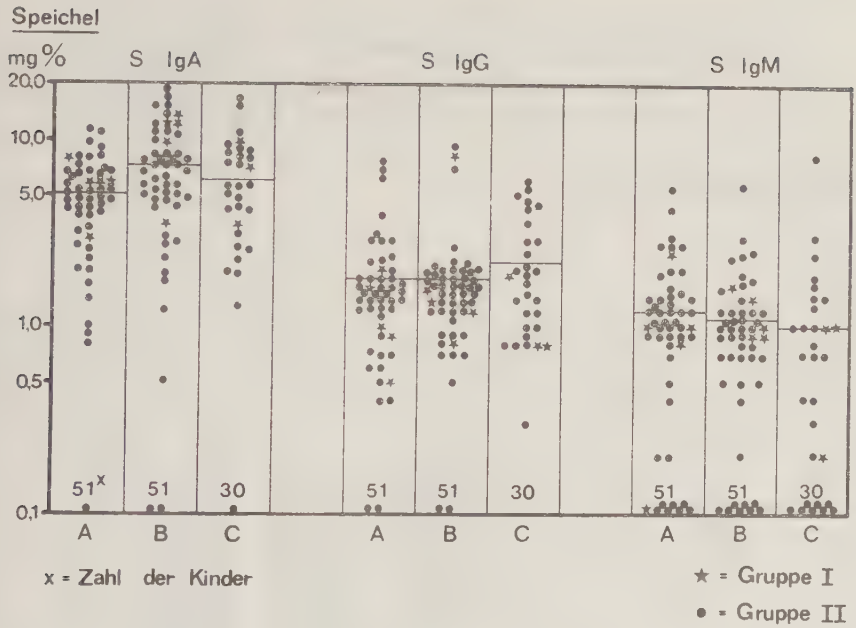

Abbildung 19: Die Immunglobulinkonzentration im unstimulierten Gesamtspeichel:
A = vor Therapie
B = am Ende der Therapie
C = später als 2 Monate nach Beendigung der Therapie

(Gruppe I: n = 5; Gruppe II: n = 46; Angabe in mg%; halblogarithmischer Maßstab)

Mittel erfolgte ein Anstieg auf 143%, wenn der Ausgangswert = 100% gesetzt wurde. In bezug auf die individuelle Längsschnittbeobachtung (Abbildung 20) stieg bei insgesamt 35 (= 68,6%) der 51 Kinder das S IgA über den Ausgangswert an, wobei in der Regel, und zwar später als 2 Monate nach Therapie-Abschluß, ein Abfall nachfolgte. 16 Patien-

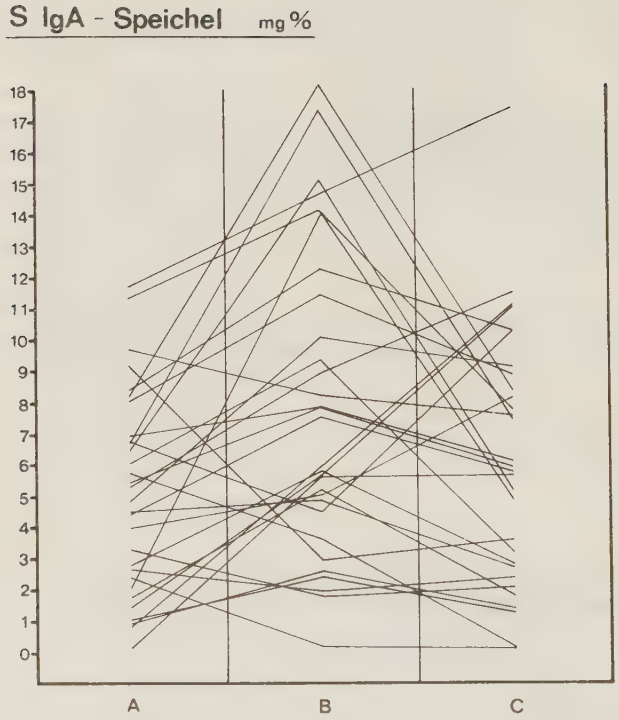

Abbildung 20: Individuelle Längsschnittbeobachtung des Immunglobulin S IgA im unstimulierten Gesamtspeichel (Gruppe I u. II, n = 30; Angabe in mg%):
A = vor Therapie
B = am Ende der Therapie
C = später als 2 Monate nach Therapie-Abschluß

ten hatten bereits während der Behandlung einen Abfall des S IgA unter den Ausgangswert. Bildet man den Quotienten aus der Konzentration des S IgA vor Behandlungsbeginn und der Konzentration des S IgA gegen Ende der Therapie, so lag der Wert in 68,6% der Fälle oberhalb von 1,0. In 31,4% war der Quotient ≤ 1,0, d.h. der Endwert im Speichel lag unter dem Ausgangswert bzw. entsprach dem Ausgangswert (Abbildung 21). Die Immunglobuline S IgG und S IgM zeigten keine einheitlichen Veränderungen während der Behandlung. Die individuellen

Längsschnittbeobachtungen wurden in den Abbildungen 22 und 23 dargestellt. Gezeichnet wurden die Immunglobulinverläufe der 30 Kinder, die auch zwei Monate nach Beendigung der Therapie eine Immunglobulinbestimmung im Speichel erhalten hatten.

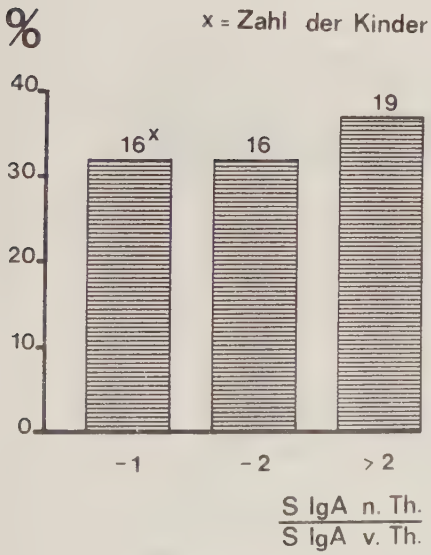

Abbildung 21: Die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Quotientengrößen aus S IgA am Ende der Therapie (S IgA n. Th.) zu S IgA vor Beginn der Therapie (S IgA v. Th.) in bezug auf sämtliche untersuchten Patienten (n = 30)

Abbildungen 22 - 23: Individuelle Längsschnittbeobachtungen der Immunglobuline S IgG und S IgM im unstimulierten Gesamtspeichel (Gruppe I u. II, n = 30, Angabe in mg%):
A = vor Therapie
B = am Ende der Therapie
C = später als 2 Monate nach Beendigung der Therapie

S IgG - Speichel mg%

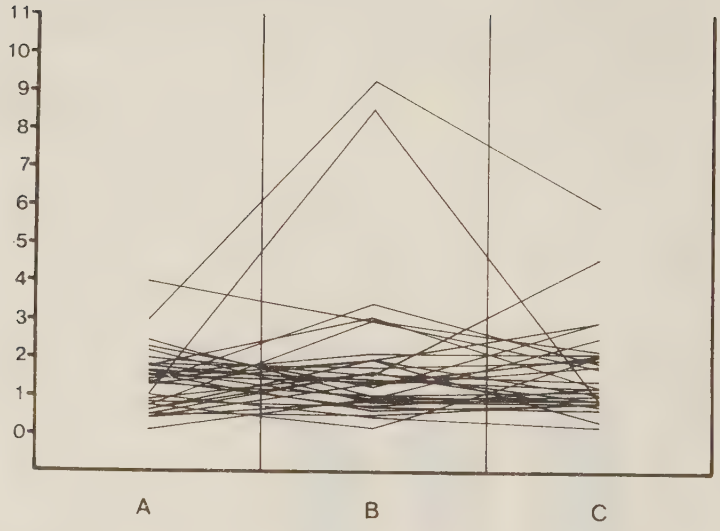

Abbildung 22

S IgM - Speichel mg%

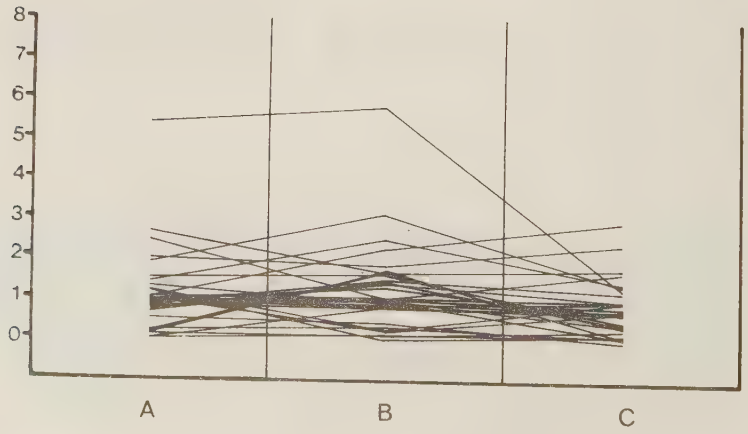

Abbildung 23

3.3 THERAPIE-ERFOLG

3.3.1 DER THERAPIE-ERFOLG ALLGEMEIN

Der Behandlungseffekt wurde nach folgenden Kriterien beurteilt:

sehr gut: Nur noch selten auftretende und leicht verlaufende Infekte, die nicht mehr zwangsläufig mit einer Bronchitis einhergingen. Bei Beteiligung der Bronchien nicht mehr zwangsläufig asthmatische Beschwerden bzw. bei Asthmatikern mit vorher schwerer klinischer Symptomatik höchstens 3 kurzfristige und leicht verlaufende spastische Bronchitiden pro Jahr mit giemender Atmung ohne wesentliche Dyspnoe. Gute körperliche Belastbarkeit, nicht oder kaum noch Reizhusten oder nächtliche Beschwerden.

gut: Nicht mehr zwangsläufig Asthmabeschwerden im Zusammenhang mit Bronchitiden. Anfallshäufigkeit um mindestens die Hälfte pro Jahr reduziert. In der Regel - wenn überhaupt - nur noch leicht verlaufende und rasch abklingende Dyspnoe-Attacken, die allein durch Atemtherapie oder wenig Medikamente beeinflußbar waren. Selten Reizhusten, selten nächtliche Beschwerden, gute körperliche Belastbarkeit.

mäßig: Asthma-Anfälle mindestens teilweise leichter verlaufend als vor Behandlung. Anfallshäufigkeit um mindestens 1/3 pro Jahr reduziert, insgesamt jedoch noch öfter Beschwerden. Zeitweilig Reizhusten, nächtliche Beschwerden gemindert. Bei körperlicher Belastung teilweise pfeifende Atmung.

kein: Keine objektivierbare Befundänderung.

Alle Kinder bzw. deren Eltern wurden angehalten, Protokollkalender hinsichtlich der klinischen Symptomatik und des Medikamentenverbrauches zu führen. In 2 - 4 monatigen Abständen wurden Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien war bei 60 der 99 behandelten Kinder ein guter bis sehr guter Behandlungserfolg nachweisbar. In 39 Fällen war der Erfolg nur mäßig oder es trat keine objektivierbare Besserung ein (Abbildung 24). Geschlechtsgebundene Unterschiede bestanden nicht. Tabelle 13 gibt die Verteilung des gesamten Krankengutes in bezug auf den Nachbeobachtungszeitraum nach Abschluß der Therapie wieder. Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 6 - 12 Monaten wiesen noch 37 von 61 Kindern (= 60,7%) einen guten bis sehr guten Behandlungs-

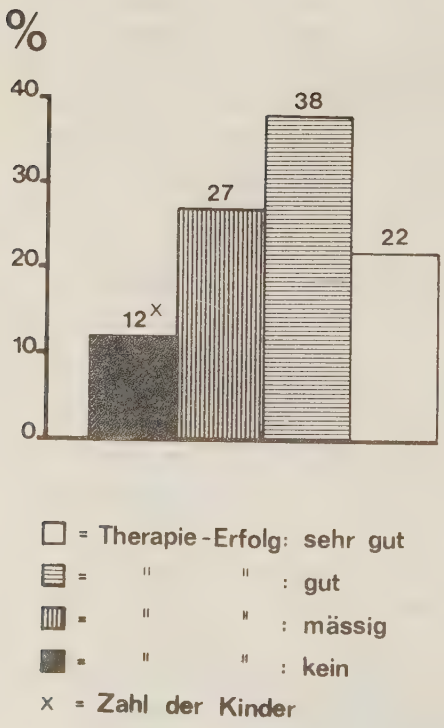

Abbildung 24: Die prozentuale Verteilung der Therapie-Erfolge in bezug auf das gesamte Patientengut (n = 99)

Tabelle 13: Die Verteilung des gesamten Krankengutes in bezug auf den Nachbeobachtungszeitraum nach Beendigung der Therapie (Gruppe I und II, n = 99)

Dauer des Nachbeobachtungszeitraumes bis zu ...	Zahl der Kinder
6 Monaten	20
12 "	41
18 "	18
24 "	4
30 "	4
36 "	9
48 "	3
n =	99

effekt auf, von den länger als 12 Monate beobachteten Kindern 23 von 38 Patienten (= 60,5%). Eine Abnahme des Behandlungserfolges mit der Zeit war damit nicht nachzuweisen (Abbildung 25).

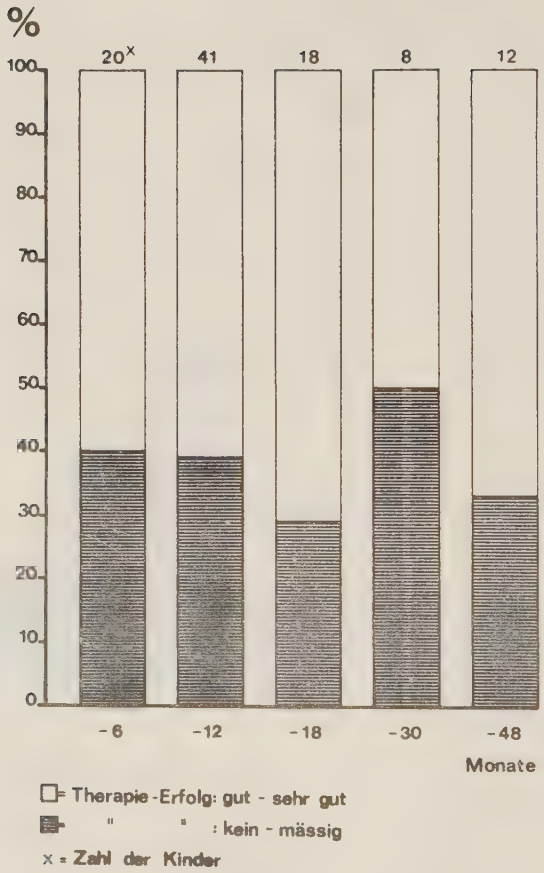

Abbildung 25: Die prozentuale Verteilung der Therapie-Erfolge innerhalb der jeweiligen Nachbeobachtungszeiträume (n = 99)

3.3.2 DER THERAPIE-ERFOLG IM VERHÄLTNIS ZUM ALTER BEI BEHANDLUNGSBEGINN UND ZUR DAUER DER BESCHWERDEN

Die altersmäßige Verteilung des gesamten Patientengutes wurde in Abbildung 2 (s. 15) dargestellt. 55 der 99 Kinder (= 55,6%) waren bis zu 6 Jahren alt. Innerhalb dieser Altersgruppe war eine Häufung der guten bis sehr guten Behandlungsergebnisse nachweisbar. 42 der 55 Patienten (= 76,3%) sprachen gut bis sehr gut auf die Vakzinebehandlung an. Hingegen nahm mit dem Älterwerden der Kinder der Therapie-Erfolg kontinuierlich ab. Nach dem 6. Lebensjahr war nur noch bei 18 von 44 Kindern (= 41,9%) der Krankheitsverlauf eindeutig gebessert (Tabelle 14, Abbildung 26).

Tabelle 14: Die Verteilung des Therapie-Erfolges in bezug auf das Patientenalter

Therapie-Erfolg	n total	Alter in Jahren (bis zu ... Jahre) 3 n	6 n	9 n	12 n	15 n
Gruppe I (n = 17)						
kein	0	-	-	-	-	-
mäßig	2	1	-	1	-	-
gut	7	1	5	1	-	-
sehr gut	8	-	3	4	-	1
Gruppe II (n = 82)						
kein	13	-	3	5	3	2
mäßig	25	2	7	10	4	2
gut	30	10	16	3	-	1
sehr gut	14	2	5	5	2	-

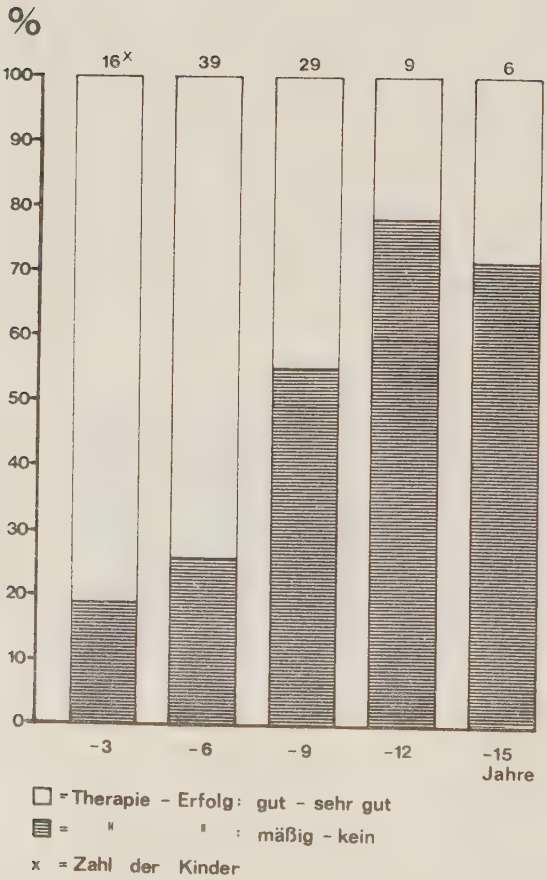

Abbildung 26: Die prozentuale Verteilung des Therapie-Erfolges innerhalb der jeweiligen Altersklassen (Gruppe I und II, n = 99)

Etwa 80% der Patienten litten seit dem 1. - 3. Lebensjahr an ihren rezidivierenden broncho-pulmonalen Erkrankungen (Tabelle 2, S. 27). Tabelle 15 gibt die Verteilung des gesamten Patientengutes in bezug auf die Dauer der Beschwerden wieder. Die Zahl der Kinder in

Tabelle 15: Die Verteilung des Krankengutes (Gruppe I u. II, n = 99) in bezug auf die Dauer der Beschwerden

Dauer der Beschwerden bis zu ...	Zahl der Kinder
1 Jahr	18
2 Jahren	18
4 "	25
6 "	16
8 "	22

den einzelnen Zeitabschnitten differierte nicht erheblich. Setzt man den Behandlungserfolg mit der Krankheitsdauer in Beziehung, so wurde deutlich, daß der Therapie-Effekt bei länger als 6-jährigem Leiden abnahm: Bestanden die pulmonalen Symptome länger als 6 Jahre, so sank die Quote des guten bis sehr guten Behandlungserfolges, die bei kürzerer Beschwerdedauer zwischen 64 und 78% betrug, auf 23% ab (Abbildung 27).

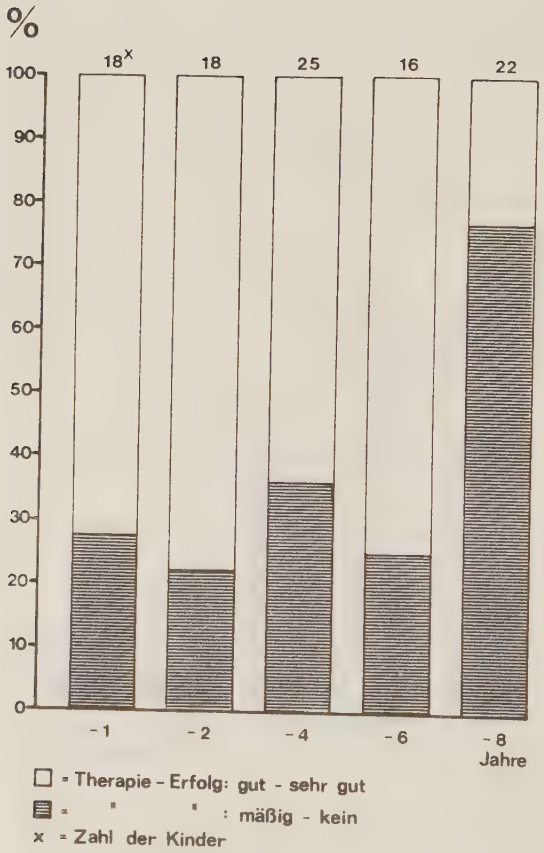

Abbildung 27: Die prozentuale Verteilung des Therapie-Erfolges in bezug auf die Dauer der Beschwerden (Gruppe I u. II, n = 99)

3.3.3 DER THERAPIE-ERFOLG IM VERHÄLTNIS ZUM KLINISCHEN KRANKHEITSBILD, ZUR PRICKTESTREAKTION UND ZUR IgE-KONZENTRATION IM SERUM

Die Verteilung des Therapie-Erfolges in bezug auf die klinischen Symptome ist in Abbildung 28 dargestellt. Innerhalb der jeweiligen Krankengruppe war der Behandlungseffekt geringer, wenn zusätzliche Atopie-Zeichen bestanden. In der Gruppe I war bei 15 von 17 Patienten, d.h. in 88% der Fälle ein guter bis sehr guter Behandlungserfolg nachzuweisen. Die beiden übrigen Kinder dieser Gruppe zeigten einen mäßigen Therapie-Effekt. Das eine dieser beiden Kinder hatte einen hohen IgE-Spiegel im Serum bei Atopie-Hinweisen in der Familienanamnese, das andere Kind hatte selbst ein Atopie-Merkmal in Form einer Neurodermitis. In der Gruppe II lag die Erfolgsrate mit 55% (45 von 82 Kindern) deutlich niedriger. Dabei

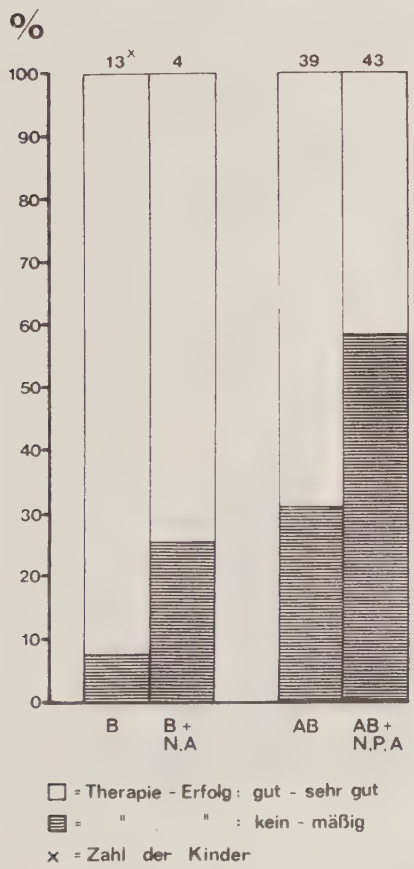

Abbildung 28: Die prozentuale Verteilung des Therapie-Erfolges in bezug auf das jeweilige klinische Krankheitsbild (Gruppe I = B, B + N,A; Gruppe II = AB, AB + N, P,A)

sprachen die Patienten mit Asthmabeschwerden im Zusammenhang mit Infekten der Luftwege und ohne weitere Atopie-Merkmale in 69% gut bis sehr gut auf die Vakzinebehandlung an, bei Auftreten weiterer Atopie-Zeichen hingegen sank die Erfolgsquote auf 42% ab. Nur in der Gruppe II zeigten einzelne Kinder gar keinen Therapie-Effekt, dagegen nicht in der Gruppe I.

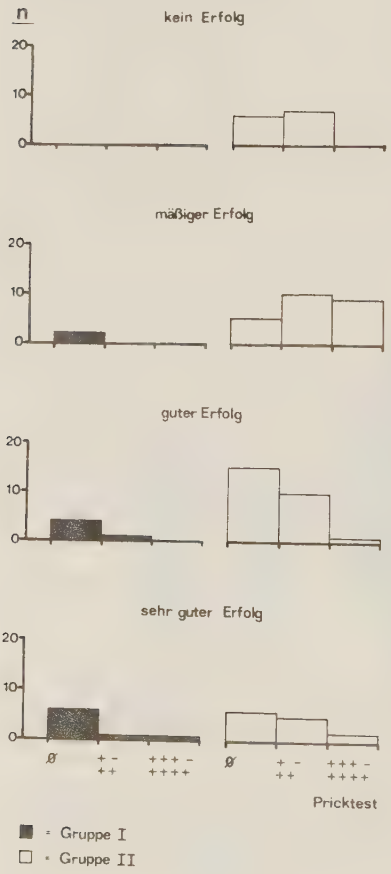

Abbildung 29: Der Therapie-Erfolg in bezug auf den Ausfall der Pricktestreaktion (Gruppe I: n = 14; Gruppe II: n = 76)

Ein Faktor unter anderen, der auf die atopische Reaktionslage des Individuums hinwies, war der positive Ausfall der Allergenhauttestung. Wie aus den oben erörterten Ausführungen ersichtlich war, nahm die Zahl der positiven Pricktestreaktionen in den jeweiligen Altersgruppen nach dem 3. Lebensjahr zu (Abbildung 4, S.32; Tabelle 7, S. 33). Wurde nun der Therapie-Erfolg mit dem Ausfall der Hauttestung ver-

glichen, so zeigte sich eine Abnahme der Therapie-Erfolgsquote mit Zunahme der positiven Prickteste (Abbildungen 29 u. 30). Innerhalb der Patientengruppe mit negativer Pricktestung (n = 43) sprachen 74% der Kinder gut auf die Behandlung an, dagegen waren es bei + - ++fach positivem Test (n = 34) nur noch 50% und bei +++ - ++++fach positivem Test (n = 13) nur noch 31% der behandelten Kinder.

Eine Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der Höhe der IgE-Konzentrationen im Serum war nicht erkennbar (Abbildung 31), jedoch fanden sich niedrige IgE-Konzentrationen (unter 150 E/ml) etwas häufiger bei gutem Behandlungsergebnis als bei unzureichendem Therapie-Erfolg.

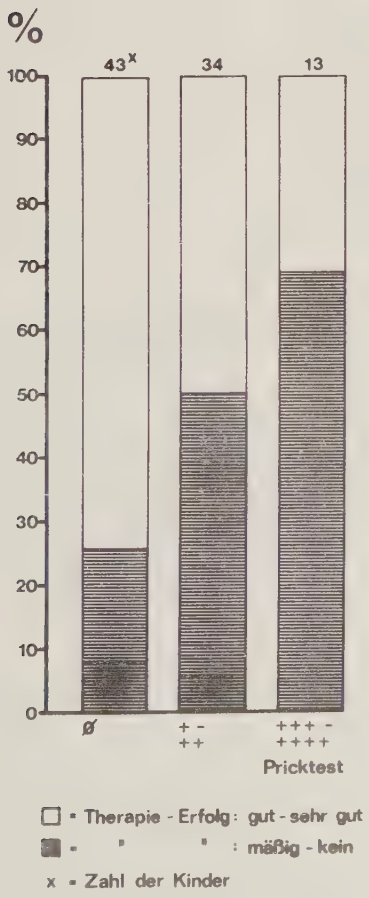

Abbildung 30: Die prozentuale Verteilung des Therapie-Erfolges der getesteten Kinder der Gruppe I u. II (n = 90) in bezug auf die jeweilige Pricktestreaktion

Abbildung 31: Die IgE-Konzentration im Serum der Kinder der Gruppe I und II (n = 67) in bezug auf den Therapie-Erfolg (halblogarithmischer Maßstab)

a = mäßiger bis kein Therapie-Erfolg

b = sehr guter bis guter Therapie-Erfolg

4.0 DISKUSSION

4.1 KRANKENGUT UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten und behandelten Patienten handelte es sich um 99 Kinder im Alter von 1,0 - 13,3 Jahren (Abbildung 2, S. 15). Es waren 59 Knaben und 40 Mädchen. In der Gruppe I (rezidivierende Bronchitisbeschwerden ohne Obstruktionsnachweis) war das Verhältnis des männlichen Geschlechts zum weiblichen 1,1 : 1, in der Gruppe II (rezidivierende Asthmabeschwerden, fast immer im Zusammenhang mit Infekten der Luftwege) 1,7 : 1. Dieses Überwiegen der männlichen Asthmatiker vor dem 15. Lebensjahr ist aus der Literatur hinlänglich bekannt (Seidel 1973, Zavazal 1965a). Nach Erdmann (1974) und Menger (1971) beträgt die Asthma-Morbidität bei Knaben und Mädchen 2 : 1.

In bezug auf die Erstmanifestation der klinischen Krankheitszeichen sollen 80% aller Allergiker die ersten Symptome vor dem 14. Lebensjahr, d.h. im Kindesalter entwickeln (Hoekelman 1974). Von den betroffenen Kindern sollen wiederum 80% die ersten Symptome vor Schuleintritt, d.h. vor dem 6. Lebensjahr haben (Menger 1971). Eine mögliche Erklärung dafür ist nach Zavazal (1965a) in dem in diesem Zeitraum noch nicht völlig entwickelten immunologischen Schutz des Organismus zu sehen, weswegen der Krankheitsausbruch sowohl der rezidivierenden bzw. chronischen Bronchitis als auch des infektbedingten Asthma bronchiale überwiegend in das Vorschulalter fällt. Nach Zitaten und Eigenuntersuchungen von Karg (1973) und Menger (1971) konzentriert sich die Erstmanifestation der Erkrankung in 62 - 71% auf die ersten 3 Lebensjahre, bei Kombination des Asthma bronchiale mit einer Neurodermitis in 90% auf die ersten 2 Lebensjahre, hingegen bei den über 10 Jahre alten Kindern ohne Neurodermitis und ohne familiäre Disposition nur in 40% auf die ersten 2 Lebensjahre.

Im e i g e n e n Krankengut hatten 82,3% der Kinder der Gruppe I und 79,3% der Patienten der Gruppe II ihre ersten Symptome im 1. - 3. Lebensjahr und 100% bzw. 97,6% bis zum 6. Lebensjahr (Tabelle 2, S. 27). Die Tatsache, daß der größere Anteil der Asthmakinder die ersten Beschwerden vor dem 6. Lebensjahr aufweist und daß bei der Mehrzahl der Kinder nach der Pubertät wahrscheinlich keine andauernde Spontanheilung eintritt (Freeman u. Johnson 1964, Rackemann u. Edwards 1952, Ryssing 1959), sollte meiner Meinung nach Veranlassung geben, die Behandlung dieser Kinder so früh und so intensiv wie möglich zu versuchen - zumal der Behandlungserfolg bei längerer Dauer der Beschwerden abzunehmen scheint (Abbildung 27, S. 66).

In bezug auf hereditäre Faktoren gaben 54 von 96 befragten Eltern atopische Krankheiten in der Familienanamnese an, d.h. in 56,3% bestand eine erbliche Belastung der Patienten, die die Kinder der Gruppe I und II in etwa gleichem Umfang betraf (Tabelle 6, S. 30). Von den Patienten selbst wiesen 4 Kinder der Gruppe I (= 23,8%) Atopie-Merkmale auf. 2 mal handelte es sich um eine Neurodermitis, in den anderen Fällen um eine Pollinosis bzw. eine Urtikaria. In der Gruppe II litten 26 Patienten (= 31,7%) zusätzlich an Pollinosis oder Urtikaria und 28 (= 34,1%) an einer Neurodermitis (Tabelle 4, S. 28). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Menger (1971), der bei 12.246 Asthmakindern in 29,6% zusätzlich eine Neurodermitis fand.

Im Zusammenhang mit der spastischen Bronchitis bzw. dem Asthma bronchiale bei Infekten wird in der Literatur immer wieder auf die Koinzidenz der Nasennebenhöhlenaffektion hingewiesen (Erdmann 1974, Geubelle u. Hofmann 1971, Sala u. Coletti 1972, Zavazal 1965a).
Menger (1971) fand bei 8.806 Asthmakindern in 32% eine Sinusitis maxillaris und behauptet, daß asthmakranke Kinder bis zu 85% pathologische, meist hyperplastische Ver-

änderungen der Nasennebenhöhlenschleimhaut haben sollen, wobei keine Korrelation zwischen dem Grad des Röntgenbefundes und der Schwere des klinischen Krankheitsbildes besteht. Findeisen (1969), der 132 Kinder mit "infektallergischem" Asthma untersuchte, fand bei 78,4% eine hyperplastische Schleimhaut.

Im e i g e n e n Patientengut hatten 2 Kinder der Gruppe I (= 12,5%) und 13 Kinder der Gruppe II (= 17,8%) eine Sinusitis maxillaris. Bei 9 Patienten der Gruppe I (= 56,2%) und 33 Patienten der Gruppe II (= 45,2%) war eine Teilverschattung der Nasennebenhöhlen nachweisbar (Tabelle 3, S. 28). Es bestanden damit bei 68,7% bzw. 63,0% der Kinder pathologische Veränderungen. 62,3% gaben eine Adenotomie in der Anamnese an. Insgesamt lagen diese Zahlen damit etwas niedriger als bei den oben zitierten Autoren.
Hinsichtlich der Thoraxorgane konnten bei 60,0% der Kinder der Gruppe I bzw. 62,7% der Patienten der Gruppe II röntgenologisch Lungenveränderungen nachgewiesen werden, die für eine Peribronchitis typisch sind. Eine mäßige Überblähung der Lungen bestand bei 2 Kindern der Gruppe I (= 13,3%) bzw. bei 17 Kindern der Gruppe II (= 22,6%) (Tabelle 3, S. 28). Eindeutig differierende Befunde zwischen beiden Patientengruppen wurden damit nicht festgestellt. Lediglich die mäßige Überblähung der Lungen war in der Gruppe der Asthmatiker etwas häufiger nachweisbar als in der für einen solchen Vergleich kaum geeigneten sehr kleinen Gruppe der Bronchitiker. Eine Erklärung der oben genannten Häufigkeitsverteilung dürfte darin zu sehen sein, daß es sich bei der obstruktiven Ventilationsstörung des jugendlichen Asthmatikers um ein reversibles, d.h. funktionelles Lungenemphysem handelt und daß sämtliche Untersuchungen im symptomarmen bzw. -freien Intervall durchgeführt wurden.

Mit der Zunahme des Alters der Patienten war in Über-

einstimmung mit der Literatur ein zahlenmäßiger Anstieg der positiven Reaktionen im Allergenhauttest nachzuweisen (Düngemann 1973, Kraepelin 1966, Zavazal u. Tomsikova 1965b). Chlebarov u. Stahl (1969) fanden eine starke Zunahme der deutlich positiven Hautreaktionen bis zu einem Alter von 8 - 10 Jahren.

Im e i g e n e n Krankengut reagierte bis zum 3. Lebensjahr 1 von 10 Kindern fraglich positiv auf Inhalationsallergene. Im 4. - 12. Lebensjahr fiel die Pricktestung bei 45 - 65,5% der Fälle fraglich bis deutlich positiv aus, nach dem 12. Lebensjahr hatten alle Kinder dieser Altersgruppe (n = 6) fraglich bis deutlich positive Hautveränderungen bei der cutanen Allergentestung (Abbildung 4, S. 32, Tabelle 7, S. 33). In Übereinstimmung mit der Literatur war damit ein Anstieg positiver Pricktestreaktionen mit dem Älterwerden der Kinder nachzuweisen. In bezug auf den Ausfall der Allergenhauttestung bei Atopikern und Nicht-Atopikern sahen Chlebarov u. Stahl (1969) + - ++fach, d.h. fraglich positive Prickteste in bis zu 45% der Fälle sowohl bei Kindern ohne klinisch manifeste Allergie als auch bei jugendlichen Asthmatikern, dagegen +++ - ++++fach positive, d.h. deutlich positive Hautreaktionen nur in 7% bei Nicht-Allergikern und in 42 - 69% bei Allergikern mit klinisch manifesten atopischen Krankheiten wie Asthma bronchiale u./o. Neurodermitis. Hinsichtlich der Häufigkeit der Reaktionen standen bei den Inhalationsallergenen an erster Stelle Pollen, gefolgt von Hausstaub, gemischten Inhalationsallergenen wie Tierfellen und -haaren, sodann von Schimmelpilzen und Federn. Ähnliche Ergebnisse werden von Cepicka (1969), Düngemann (1973), Freedman u. Pelletier (1970) und von Zavazal (1965a) angegeben.

Bei den e i g e n e n Untersuchungen fand sich in bezug auf die +++ - ++++fach positiven Pricktestreaktionen eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie in der

Literatur. Am häufigsten waren stark positive Reaktionen auf Pollenallergene (9 mal), gefolgt von Tierfellen und -haaren (5 mal) sowie von Hausstaub (1 mal). Dabei zeigten 3 Kinder der Gruppe I in 2 Fällen (= 14,3%) + - ++-fach positive und in 1 Fall eine ++++fach positive Reaktion. Zwei dieser Patienten hatten klinisch Atopie-Hinweise wie eine Neurodermitis bzw. eine Pollinosis. Die übrigen positiven Reaktionen betrafen die Kinder der Gruppe II mit 32 (= 42,1%) + - ++fach positiven und 12 (= 15,9) +++ - ++++fach positiven Hauttestungen (Abbildung 3, S. 31).

Für die zunehmende Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene mit steigendem Lebensalter ist möglicherweise eine größere Permeabilität der Mukosa der Atopiker (in bezug auf die Allergene) verantwortlich zu machen (Pepys 1973). Dagegen diskutieren Berrens (1971/1975) und Berrens et al. (1974) aufgrund ihrer Untersuchungen neben der spezifischen Wirkung und neben Kreuzreaktionen der Allergene auch eine "unspezifische" Wirkung, da

1. die Allergenverteilung im Hauttest in den letzten 40 Jahren konstant blieb,
2. positive Pricktestreaktionen bei Verwendung der standardisierten Allergenextrakte auch bei 1 - 10% der gesunden Kontrollpersonen gesehen werden und
3. Nicht-Allergiker bei genügend hoher Steigerung des Allergengehaltes im Testextrakt (100 - 1.000fache Dosis) eine ähnliche Häufigkeitsverteilung der positiven Cutanreaktionen wie atopische Individuen zeigen.

Diese Autoren vermuten, daß einerseits eine spezifische antigene Determinante am Allergenmolekül zur Bildung allergen-spezifischer Antikörper vom Typ des Immunglobulin E führt (= spezifische immunologische Wirkung). Andererseits geht wahrscheinlich von einer zweiten Antigen-Determinanten, die mit den freien Lysin-Zuckern

des Allergenmoleküls identisch sein dürfte, eine unspezifische immunologische Wirkung aus. Diese freien Lysin-Zucker, die an das hochmolekulare Protein-Trägermolekül gebunden sind, stimulieren vermutlich ein allgemeines Mediatorsystem, dem u.a. ein bisher noch nicht identifiziertes Serum-Proenzym angehört. Weiterhin kommt es durch Verbindung von zwei, auf der Mastzelloberfläche benachbart fixierten IgE-Molekülen zur Transformation dieses Reagins mit möglicher Aktivierung von Thiol-abhängigen Enzymen, die die Histaminfreisetzung aus der Mastzelle bewirken. Je zahlreicher die freien Lysin-Zucker am Allergen-Trägermolekül sind, desto größer ist die allergene Wirkung, umso intensiver ist z.B. die allergische Frühreaktiom im Allergenhauttest.
Wenn größere Allergenmengen und damit zahlenmäßig mehr freie Lysin-Zucker in die Umgebung der Mastzellen appliziert werden, wird die Wahrscheinlichkeit zunehmen, daß benachbarte IgE-Moleküle auf der Zelloberfläche miteinander verbunden werden können und damit die Histaminfreisetzung aktiviert werden kann. Damit wäre es verständlich, daß der Allergenhauttest bei jeglicher atopischer Reaktionslage - unabhängig von klinisch manifesten Atopie-Symptomen - positiv ausfallen könnte.
Möglicherweise bestehen auch Zusammenhänge zwischen der Höhe der IgE-Konzentration im Serum und der davon vielleicht abhängigen Dichte der auf den Mastzellen fixierten IgE-Moleküle, so daß hohe IgE-Serumwerte positive Allergen-Hauttestreaktionen begünstigen könnten - oder daß (im umgekehrten Fall) bei hoher Dichte der auf der Mastzelloberfläche fixierten IgE-Moleküle eher IgE an das Serum abgegeben wird und damit die Serum-IgE-Werte ansteigen.

Für die spezifische Wirkung der Allergene und für das Vorliegen einer echten Sensibilisierung spricht die Korrelation von positiven (+++ - ++++ fach pos.) Allergen-Hauttesten mit positiven inhalativen bronchialen Provo-

kationstesten. So sind fast sämtliche Expositionsversuche positiv, wenn die Hautreaktion +++ - ++++fach positiv ausfällt (Findeisen u. Wemmer 1962). Nach Geubelle u. Hofmann (1971) reagierten Kinder mit Asthma bronchiale und positiver Hautreaktion in 9 von 10 Fällen auf eine Inhalation des entsprechenden Allergens mit einem Bronchospasmus.

Bei den e i g e n e n Untersuchungen hatten alle Asthmapatienten ihre Beschwerden im Zusammenhang mit Infekten der oberen Luftwege, zusätzlich litten 20 der insgesamt 82 Asthmatiker an Dyspnoe-Anfällen nach Allergenkontakt (Hinweise aus der Anamnese). Von diesen 20 Patienten hatten 12 eine +++ - ++++fach positive Reaktion, die übrigen ++fach positive Reaktionen im Pricktest auf die auch anamnestisch zu erwartenden Inhalationsallergene. Trotz Auftretens der Asthmabeschwerden im Zusammenhang mit Infektionen wiesen im Hauttest jedoch nur 3 der getesteten Patienten (n = 90) eine +fach positive Reaktion auf Bakterienallergene auf.

Die Angaben über positive Reaktionen im Cutantest auf Bakterienallergene bei eventuell vorliegender bakterieller Allergie sind aufgrund der vorliegenden Literatur widersprüchlich. Halpern et al. (1972), die das infektallergische Asthma dem inhalationsallergischen Asthma und dem Asthma bei cAMP-Mangel gegenüberstellen, messen aufgrund ihrer Untersuchungen an 229 Kindern dem Ausfall der Hauttestung auf Bakterienallergene nur eine recht geringe Bedeutung bei. Barr et al. (1975) zitieren mehrere Arbeiten, nach denen keine oder nur eine schwache Korrelation zwischen dem Ergebnis bakterieller Hautteste und der Genese bzw. der Schwere des klinischen Krankheitsbildes besteht und denen zufolge der inhalative Provokationstest aussagekräftiger sein soll. Sie vertreten daher die Ansicht, daß vor einem Behandlungsversuch mit einer Bakterienvakzine auf eine routinemäßige Hauttestung (Intracutantest oder Pricktest) verzichtet werden

kann. Im Gegensatz dazu sahen Findeisen u. Wemmer (1962) bei 62 Asthmatikern im Alter von 11 - 63 Jahren bei der intracutan durchgeführten Testung mit einer aus tiefem Lungensputum selbst präparierten Vakzine (homologe bakterielle Gesamtantigene enthaltend) je nach Keimart in 37 - 53% der Fälle stark positive Hautreaktionen vom Früh-Typ, d.h. die Reaktion trat innerhalb von 10 bis 20 Minuten auf.
In ähnlicher Weise fanden Zavazal u. Tomsikova (1965b) bei Hauttestungen an Asthmakranken mit selbst bereiteten Bakterienallergenen 83,2% positive Reaktionen gegenüber nur 10% bei gesunden Kontrollpersonen. Mit steigendem Lebensalter (besonders jenseits des 15. Lebensjahres) und der Länge des Krankheitsverlaufes nahm die Zahl positiver Cutanteste zu. Gleichzeitig wurde in mehr als der Hälfte der Fälle eine Übereinstimmung zwischen dem Ausfall des Hauttestes und dem bronchialen Provokationstest gefunden.

Wenn bei den e i g e n e n Untersuchungen nur in 3 von 90 Fällen +fach positive Reaktionen auf Bakterienallergene festgestellt worden sind, so ist dieser große Unterschied möglicherweise darauf zurückzuführen, daß alle Kinder weniger als 15 Jahre alt waren und der Allergentest als Pricktest und nicht (wie bei den anderen Autoren) als Intracutantest durchgeführt wurde. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß nach Beginn der Behandlung mit intracutan applizierter Bakterienvakzine mehrere der Kinder auf die Injektion mit einer lokalen Rötung reagierten, obwohl der Pricktest negativ ausgefallen war. Eine sichere Aussage für das Vorliegen einer echten bakteriellen Sensibilisierung läßt sich jedoch auch aus dieser Beobachtung nicht ableiten.

4.2 DIE IMMUNGLOBULINE IgA, IgG, IgM UND IgE

4.2.1 DIE IMMUNGLOBULINE IgA, IgG UND IgM IM SERUM

Die bei 89 Kindern vor Behandlungsbeginn bestimmten Immunglobulinkonzentrationen im Serum ergaben für alle drei Immunglobulinklassen den aus der Literatur bekannten signifikanten altersabhängigen Anstieg (Abbildungen 6 - 8, S. 40 - 42). Die postpartale Reifung der Immunglobuline ist auf das Auseinandersetzen des Organismus mit Antigenen zurückzuführen. Dabei werden die Erwachsenenwerte nach unterschiedlich langer Zeit erreicht, wobei die Angaben in der Literatur etwas differieren. Gleichzeitig findet sich eine große physiologische Schwankungsbreite.

Im Zusammenhang mit atopischen Krankheiten wie Asthma bronchiale wird immer wieder ein Mangel an Immunglobulinen diskutiert. In einer normalen Population wird nach Rosen (1974) bei 0,4 - 0,7% ein Fehlen von IgA im Serum und/oder Speichel gesehen. Cassidy u. Nordby (1975) fanden in eigenen Untersuchungsreihen (Normalpopulation) in 0,097% ein Fehlen von IgA, in 0,03% von IgM und in keinem Fall von IgG allein, d.h. nicht in Kombination mit anderen Immunglobulinmangelzuständen.
Andererseits werden derartige Dysimmunglobulinämien für eine erhöhte Infektanfälligkeit verantwortlich gemacht (Sala u. Coletti 1972). Nach Bellanti u. Schlegel (1971) soll jedoch nur das Fehlen von IgG eine vermehrte Häufung schwerer Infektionen zur Folge haben. Dagegen erwähnt Tilz (1972), daß eine Agamma-A-Globulinämie entweder asymptomatisch verlaufen oder mit einer erhöhten Infektneigung vor allem im Bereich des Respirationstraktes einhergehen kann. Wiersbitzky et al. (1969) fanden bei 110 Säuglingen und Kleinkindern mit rezidivierenden spastischen Bronchitiden in 17 Fällen ein Fehlen oder eine Erniedrigung von IgA, in 9 Fällen von IgM, in 4 Fällen von IgA und IgM und in 1 Fall von IgM und IgG. In einer anderen Studie wurden bei 168

Asthmakindern in 16% signifikant erniedrigte IgG-Werte gesehen (Uy et al. 1972). Kaufman u. Hobbs (1970) sahen bei 641 Patienten (Kinder und Erwachsene) mit atopischen Krankheiten nur 5 mal ein Fehlen von IgA im Serum, 24 mal eine IgE-Erniedrigung und 14 mal "subnormale" Werte.

Neben den isolierten Immunglobulinmangelzuständen werden auch kombinierte Störungen beschrieben. So soll bei Erwachsenen (67 Patienten) eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung einerseits und einer Erniedrigung von IgM und IgG im Serum andererseits bestehen (Orfanakis et al 1973). Im Gegensatz dazu werden jedoch auch Immunglobulinerhöhungen bei chronischen pulmonalen Erkrankungen gefunden. So sahen Palma-Carlos u. Palma-Carlos (1971) bei 95 Patienten (27 Kinder, 68 Erwachsene) mit atopischen Krankheiten der oberen Luftwege 3 mal eine IgA-Erniedrigung und 7 mal eine Erniedrigung von IgG im Serum, bei allergischer Alveolitis dagegen in 7 von 8 Fällen eine Erhöhung von IgA und IgG. Von 39 Kindern mit Infekten der oberen Luftwege hatten in einer anderen Studie 28% ein erhöhtes IgA und 44% ein erhöhtes IgM, von 76 Patienten mit Bronchitis 21% eine IgA- und 45% eine IgM-Erhöhung und von 24 Kindern mit Pneumonie 50% ein erhöhtes IgA und 67% ein erhöhtes IgM (Mietens u. Bernhard 1975). Ablin (1973) fand bei 7 von 14 Emphysempatienten (Erwachsene) ein erhöhtes IgA.
Im Gegensatz dazu sahen Orgel et al. (1974) bei 61 Kindern mit atopischen Krankheiten Normalwerte für die Immunglobuline im Serum und fanden keine Korrelation zwischen der atopischen Krankheit einerseits und der Höhe der Immunglobulinkonzentrationen von IgA, IgG und IgM andererseits.

Insgesamt wurde damit in der Literatur ein Fehlen bzw. eine Erniedrigung von Immunglobulinen im Serum - vor allem von IgA - bei Atopikern etwas häufiger nachgewiesen als bei Normalpersonen, ein sicherer Zusammenhang zur Atopie wurde jedoch nicht gesehen.

Bezogen auf die Normalwerte bei Kindern lagen im e i g e n e n Krankengut 5 Kinder mit ihren Serum-IgA-Spiegeln unterhalb des unteren Normbereiches, 1 Kind oberhalb des oberen Normbereiches (Abbildung 6, S. 40). Das IgG war bei 3 Patienten erniedrigt, bei 6 anderen erhöht (Abbildung 7, S. 41). IgM war 6 mal erniedrigt und 8 mal erhöht (Abbildung 8, S. 42). Bei einem dieser Kinder war die Erniedrigung von IgA mit der von IgM kombiniert (Tabelle 10, S. 43).
Korrelationen zwischen einer Immunglobulinerniedrigung im Serum einerseits und der Schwere des klinischen Krankheitsbildes andererseits waren nicht nachweisbar - mit der Einschränkung, daß diese Folgerung wegen der kleinen Fallzahl nur bedingt richtig ist.

Während der Behandlung mit der Bakterienvakzine veränderten sich die Durchschnittswerte für den mittleren Gehalt an IgA, IgG oder IgM nicht. Die individuellen Längsschnittbeobachtungen zeigten nur ausnahmsweise einen vorübergehenden Anstieg. Dieser ist vermutlich eher auf zu diesem Zeitpunkt abgelaufene Infekte als auf die Therapie zurückzuführen. Im allgemeinen ist allerdings auch nicht unbedingt damit zu rechnen, daß die Stimulation einzelner Immunglobuline mit einer Konzentrationserhöhung der ganzen Immunglobulinklasse einhergeht.

4.2.2 DIE IMMUNGLOBULINE S IgA, S IgG UND S IgM IM UNSTIMULIERTEN GESAMTSPEICHEL

Die Immunglobuline in den Sekreten, die nach Donovan et al. (1970) wahrscheinlich lokal gebildet werden, gehören dem eigenen Immunsystem der Schleimhäute an. Sie sollen in einer bestimmten Relation zueinander stehen, und zwar soll S IgM in geringerem Maße synthetisiert werden als S IgA oder S IgG. Die Rate dieser lokalen Antikörperbildung unterliegt vermutlich individuellen Schwankungen und ist u.a. von der Stimulation durch den Kontakt mit Antigenen abhängig. Smith et al. (1974) wiesen bei Zellsuspensionen aus lymphatischem Gewebe (Adenoide und Tonsillen), die zu 90% aus Lymphozyten bestanden, in vitro eine Immunglobulinsynthese nach, die vor allem das S IgA betraf.
Donovan et al. (1970) diskutieren, ob in adenoiden Vegetationen eine lokale Synthese von S IgA, S IgG und IgE, weniger von S IgM stattfinden kann. South et al. (1967) wiesen mit Hilfe der Immunfluoreszenz nach, daß Plasmazellen in den Speicheldrüsen S IgA produzieren.

Der selektive Transport des S IgA aus der Submukosa an die Schleimhautoberfläche ist an das T-Komplement oder "transport piece" gebunden. Das T-Komplement wird in den Epithelzellen synthetisiert. Es verbindet zwei Moleküle des 7 S IgA zu einem Molekül 11 S IgA. Damit setzt sich das sekretorische S IgA teilweise aus einem Dimer zusammen (Medici u. Bürgi 1971, South et al. 1967).
Nach Heremans (1969) hat das S IgA die Funktion eines sogenannten "Muko-Antikörpers", der nach lokalem Kontakt mit dem Antigen von der Schleimhaut gebildet wird. Die Schutzfunktion besteht darin, daß die Resorption der Antigene durch deren Bindung an schwer katabolisierbare Antikörper vom Typ des S IgA verhindert wird. S IgA hat die Eigenschaft, mit anderen Eiweißkörpern Komplexe zu bilden (= Klebekraft), eine Fähigkeit, die einen guten "antiseptischen Anstrich" im Bereich der Schleimhäute ge-

währleistet. Es ist außerdem relativ beständig gegenüber eiweißspaltenden Fermenten. Damit trägt es zur Widerstandsfähigkeit der Schleimhäute gegen Infektionen bei. S IgA ist vor allem wesentlich für die Immunisierung gegen virale Infekte wie z.B. durch das Para-Influenza-Virus Typ I (Ellis 1972, Ogra u. Karzon 1970). Eine Schutzfunktion gegen bakterielle Infektionen ist bisher nicht sicher nachgewiesen (Ellis 1972). Möglicherweise verhindert S IgA als blockierender Antikörper auch die Resorption von immunologisch wirkenden Molekülen (Gabl u. Pastner 1973), da bei einem selektiven Mangel dieses Immunglobulins in einem erhöhten Prozentsatz Antikörper gegen Milcheiweiß im Serum nachweisbar sind (Buckley u. Dees 1969, Koivikko 1973).

Während bei den Immunglobulinen im Serum das IgG den Hauptanteil vor IgM und IgA stellt, überwiegt in den Sekreten das S IgA vor S IgG und S IgM (Blasi u. Olivieri 1971, Heremans 1969, South et al. 1967). Nach der von Gabl u. Pastner (1973) zitierten Literatur beträgt das Verhältnis IgG : IgA im Serum Erwachsener 5 - 8 : 1, im Speichel liegt der Quotient unter 1. Im Nasalsekret geben Waldmann et al. (1973) einen Quotienten von 1 : 3 an und in der Bronchialwaschflüssigkeit von 2,5 : 1.

Bei den e i g e n e n Untersuchungen betrug der Quotient im u n s t i m u l i e r t e n G e s a m t s p e i c h e l von 30 gesunden Kindern im Alter von 6,4 - 15,3 Jahren und bei den Patienten im Mittel 1 : 3, wobei in keinem Fall das S IgG höhere Konzentrationen zeigte als das S IgA. Die gefundene Relation entspricht der von den oben genannten Autoren für Speichel und Nasalsekret angegebenen Beziehung zwischen S IgA und S IgG.

Wie die Immunglobuline im Serum, so sollen auch die Immunglobuline in den Sekreten normale Erwachsenenwerte im Laufe der Kindheit erreichen. Nach Selner et al. (1968) soll das S IgA - zumindest im "unstimulierten Parotisspeichel" - in 92% der Fälle bereits in der 4. - 6. Lebenswoche auf Erwachsenenkonzentrationen ansteigen, wäh-

rend S IgG und S IgM gar nicht oder nur teilweise nachweisbar sind. Dagegen nähert sich nach South et al. (1967) das S IgA nach einem allmählichen Anstieg in der Kindheit erst in der Pubertät der Erwachsenen-Norm. Insgesamt werden in der Literatur die Normalwerte für die Immunglobuline im Speichel bzw. Trachealsekret recht unterschiedlich angegeben (Tabelle 8, S. 38). Diese Differenzen sind dadurch erklärbar, daß nicht nur unterschiedliche Untersuchungstechniken (radiale Immundiffusion, Immundiffusion nach Oudin, Elektro-Immundiffusionstechnik) angewandt wurden, sondern auch in verschiedenen Sekreten (stimuliert, unstimuliert oder Waschflüssigkeit; Nasen-, Trachealsekret, Sputum, Parotis- oder Gesamtspeichel; Kinder oder Erwachsene) die Immunglobulinkonzentrationen bestimmt wurden. Vergleichende Bewertungen sind aber nicht oder nur begrenzt möglich.

In den eigenen Untersuchungen stiegen die S IgA-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Alter an, während für S IgG und S IgM eine derartige altersabhängige Entwicklung nicht nachweisbar war (Abbildungen 9 - 11, S. 44 - 46). Aufgrund der nicht gleichmäßigen zahlenmäßigen Verteilung der Patienten innerhalb der jeweiligen Altersklassen kann dieses Ergebnis meines Erachtens jedoch nur bedingt gewertet werden. Weiterhin waren alle Kinder älter als 1 Jahr. Nach Selner et al. (1968) jedoch soll ein Anstieg der Immunglobuline bereits in den ersten Lebenswochen erfolgen.

Teilweise wird ein Mangel oder eine Erniedrigung von Immunglobulinen in den Sekreten in der Literatur für eine erhöhte Infektanfälligkeit - so z.B. im Bereich des Respirationstrakts - ursächlich angeschuldigt. Wiersbitzky u. Türk (1968) fanden mit immunelektrophoretischen Methoden bei 16 von 50 an rezidivierenden bronchialen Erkrankungen leidenden Säuglingen und Kleinkindern im Tracheobronchialsekret keine Immunglobuline, im Serum dagegen normale Konzentrationen. Türk u. Wiersbitzky (1969) sahen in einer weiteren Studie an 48 Säuglingen und 35

Kleinkindern eine Korrelation zwischen lokalem Immunglobulinmangel im Trachealsekret und Häufigkeit der Rezidive bronchopulmonaler Infekte: Bei 33 der Kinder fehlten im Trachealsekret S IgA oder S IgG oder beide Immunglobuline zusammen.
Obwohl auf der einen Seite Patienten mit einer Verminderung des S IgA zu rezidivierenden Infekten des Bronchial- und Gastrointestinaltrakts neigen sollen (Gabl u. Pastner 1973), sind andererseits Schleimhäute von Patienten mit selektivem S IgA-Mangel für bakterielle und virale Angriffe keineswegs immer besonders empfindlich (Savilahti 1973). In diesen Fällen kann das fehlende S IgA durch eine vermehrte Ausscheidung von S IgG oder S IgM kompensiert werden, zumindest werden bei diesen Patienten diese Immunglobuline dann in erhöhten Konzentrationen häufig nachgewiesen (Gabl u. Pastner 1973, Hansen 1968). Blasi u. Olivieri (1971) sowie Bürgi (1970) führen die Verminderung des S IgA bei chronischen pulmonalen Affektionen darauf zurück, daß möglicherweise das "secretory piece" oder "transport piece" in den geschädigten Epithelzellen nicht mehr gebildet wird und damit der Transport des S IgA an die Schleimhautoberfläche unterbleibt.
Zu anderen Ergebnissen kamen Siegler und Citron (1974). Sie wiesen bei 84 chronischen Bronchitikern und 50 Asthmatikern stets S IgA-Werte im Normbereich nach. Auch die Untersuchungen von South et al. (1967) an Kindern mit Bronchiektasie oder Mukoviszidose erbrachten normale S IgA-Werte im Tracheobronchialsekret.

Zur Beurteilung der Immunglobulinkonzentrationen im unstimulierten Gesamtspeichel bei den eigenen Untersuchungen wurden die bei den Patienten gefundenen Werte mit denen einer eigenen Kontrollgruppe verglichen. Das Durchschnittsalter der eigenen gesunden Kontrollgruppe (n = 30) lag bei 12,4 Jahren (6,4 - 15,3 Jahre). Die bei diesen Kindern im unstimulierten Gesamtspeichel gefundenen Werte für S IgA entsprachen mit 9,2 $\pm$ 5,2 mg% etwa den Ergebnissen von Pa-

takfalvi et al. (1971) sowie von Bluestone et al. (1972) (Tabelle 8, S. 38). Letztere untersuchten "Parotisspeichel bzw. Gesamtspeichel" von Erwachsenen.
Die e i g e n e n S IgA-Konzentrationen lagen über den Werten von Savilahti (1973), welcher "stimulierten Gesamtspeichel" bei Kindern im Alter von 2 - 16 Jahren untersuchte, und über den Ergebnissen von South et al. (1967), welche "stimulierten Parotisspeichel" bei Kindern untersuchten.
Der Normalbereich für S IgG betrug bei den e i g e n e n Untersuchungen 3,1 ± 3,0 mg% und für S IgM 1,4 ± 1,4 mg%. Im Vergleich mit diesen eigenen normalen Immunglobulinwerten im "unstimulierten Gesamtspeichel" war bei 6 der 34 Patienten, die altersmäßig der Kontrollgruppe entsprachen, das S IgA erniedrigt, dagegen bei den jüngeren Patienten in 21 von 47 Fällen (Abbildung 9, S. 44). Da jedoch in der Gruppe der Patienten eine altersabhängige Entwicklung des S IgA (entsprechend den Angaben von South et al. 1967) nachweisbar war, können die Werte der Kinder, die jünger waren als die Kontrollgruppe, nicht ohne weiteres als pathologisch erniedrigt angesehen werden. Auch in dieser jüngeren Patientengruppe sind wahrscheinlich jedoch einzelne S IgA-Werte als erniedrigt anzusehen. Das geht daraus hervor, daß 1 Kind im Alter von 1,10 Jahren mit einem S IgA-Gehalt von 0,1 mg% bei ebenso geringem S IgM-Gehalt einen sehr niedrigen Wert hatte.
Bei allen Kindern lagen die Konzentrationen von S IgA oberhalb der Werte von S IgG und S IgM, wobei letzteres im Mittel die niedrigsten Konzentrationen aufwies.
Eine altersabhängige Entwicklung für S IgG und S IgM im Krankengut wurde nicht gesehen und war aufgrund der starken Streuung der Einzelwerte auch nicht zu erwarten (Abbildungen 10 u. 11, S. 45 u. 46). Zu bedenken bleibt dabei, daß Werte vor dem 1. Lebensjahr nicht vorlagen.
Eine Korrelation der Immunglobulinwerte im Speichel mit den Serumkonzentrationen war in Übereinstimmung mit der Literatur nicht nachzuweisen (Heremans 1969, South et al.

1967). Während der Behandlung mit der Bakterienvakzine zeigten die e i g e n e n Untersuchungen der Immunglobuline S IgG und S IgM im "unstimulierten Gesamtspeichel" ein ähnliches uncharakteristisches Verhalten wie die Immunglobuline im Serum, d.h. in Einzelfällen kam es zu einem Anstieg oder Abfall der Ausgangswerte, im Mittel trat jedoch keine signifikante Änderung ein (Abbildungen 22 u. 23, S. 58).
Ein anderes Verhalten war in bezug auf das S IgA nachzuweisen (Abbildungen 19 u. 20, S. 55 u. 56). Hier erfolgte in 69% der Fälle ein Anstieg des S IgA über den Ausgangswert. Der mittlere Anstieg betrug 43% der S IgA-Konzentration vor Therapie-Beginn und war gerade eben signifikant (Abbildung 21, S. 57). Er war unabhängig vom Verhalten des IgA im Serum. Dieser Anstieg stand weiterhin in keiner Korrelation zum Therapie-Erfolg.

Im Gegensatz dazu sahen Kolesar u. Cicmancova (1973) bei "erfolgreicher" symptomatischer Behandlung von Asthma-Patienten, d.h. bei Besserung der klinischen Symptomatik, im Bronchialsekret (Sputum) einen signifikanten Anstieg des S IgA. Erklärt werden könnte dieser Befund durch eine Regeneration der Schleimhaut des Tracheobronchialbaumes mit Wiederaufnahme der Synthese des "transport piece" und damit erneut möglicher S IgA-Sekretion (Medici u. Bürgi 1970).
Bei den e i g e n e n Fällen war kein Zusammenhang zwischen dem Anstieg des S IgA und der klinischen Besserung festzustellen. Im Unterschied zu den oben genannten Autoren wurde in der vorliegenden Arbeit allerdings "unstimulierter Gesamtspeichel" und nicht "Bronchialssekret" (Sputum) untersucht. Unterstellt man, daß Bronchialsekret für die Untersuchung besser geeignet ist und die Befunde von Kolesar u. Cicmancova sich bestätigen lassen, so muß man fragen, inwieweit die Veränderung der S IgA-Konzentration auf die verabfolgte Therapie zurückzuführen sein könnte.

Aus der Literatur ist bekannt, daß das S IgA bei experimenteller lokaler Virusinokulation noch vor Beginn der Rhinorrhoe signifikant ansteigt (Gabl u. Pastner 1973). Ausmaß und Dauer dieses Anstiegs werden von der Art der Viren bestimmt. Sowohl bei lokaler (intranasal, intratracheal) als auch bei subcutaner Applikation von Influenza-Viren werden entsprechende Antikörper sowohl im Serum als auch im Bronchialsekret nachgewiesen (Ogra u. Karzon 1970). Dieser Anstieg spezifischer Antikörper ist auch von der Art der Applikation abhängig. So fanden Waldmann et al. (1973), daß bei s.c. Gabe einer Virus-Vakzine die spezifischen Antikörper im Serum um das 25-fache anstiegen, bei Verabreichung der Vakzine als Aerosol nur um das 4fache. Aber im Hinblick auf das lokale Geschehen im Bereich der Schleimhäute erhöhte sich der Titer der Virus-neutralisierenden Antikörper bei Aerosol-Therapie um das 3fache, bei s.c. Behandlung dagegen nicht. Gleichzeitig wurden bei beiden Methoden keine signifikanten Änderungen im mittleren Gehalt an S IgA, S IgG oder S IgM im Nasen- und Bronchialsekret gesehen. Ross (1930) wies bei oraler Immunisation von Ratten mit Pneumokokken einen nachfolgenden Schutz gegen subcutane oder intraperitoneale Pneumokokken-Injektionen nach.

Da bei den e i g e n e n Untersuchungen einerseits Bakterienextrakte und nicht virale Antigene subcutan gespritzt wurden und andererseits die Konzentrationen der Immunglobuline und nicht spezifische Antikörper bestimmt wurden, ist ein Vergleich mit den oben genannten Autoren nicht möglich.
Die während der Vakzine-Behandlung oft gesehene Erhöhung des S IgA läßt keinen Rückschluß auf einen eventuell gleichzeitig erfolgten Titer-Anstieg spezifischer Antikörper zu. Der Anstieg des S IgA korrelierte nicht mit dem Behandlungserfolg. Es scheint aufgrund der e i g e n e n Ergebnisse daher fraglich zu sein, daß die

Schutzwirkung gegen Infektionen im Bereich des Respirationstraktes allein von der Höhe der Immunglobulinkonzentration in den Sekreten abhängt und daß damit eine Immunglobulinerniedrigung zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt. Es bleibt jedoch zu bedenken, daß in der vorliegenden Studie "unstimulierter Gesamtspeichel" und nicht Trachealsekret oder Sputum untersucht wurden.

4.2.3 IMMUNGLOBULIN IgE IM SERUM

Bei 67 Kindern der vorliegenden Studie wurde auch einmalig das Immunglobulin IgE im Serum bestimmt.
Das IgE oder Reagin wird vor allem bei atopischen Krankheiten vermehrt gebildet. Im Gegensatz zu atopischen Individuen haben gesunde Kontrollpersonen in der Regel IgE-Konzentrationen in niedrigen Bereichen. Dabei ist jedoch der Streubereich der IgE-Werte in allen untersuchten Gruppen recht groß (Tabelle 9, S. 39; Johansson 1968, Johansson u. Zetterström 1975, Kjellmann 1975, Loeffler et al. 1973).
Bei gesunden, d.h. nicht-allergischen Normalpersonen steigt das IgE im Serum während der Kindheit allmählich an. Erwachsenen-Werte sollen erst nach der Pubertät erreicht werden (Berg u. Johansson 1969, Johansson 1968). Eine altersabhängige Entwicklung der Serum-IgE-Konzentrationen wurde bei den e i g e n e n Untersuchungen nicht gefunden (Abbildung 12, S. 47). Hier ist zu bedenken, daß einmal keine Werte innerhalb der ersten 12 Lebensmonate vorlagen und zum anderen, daß es sich um allergische Kinder und nicht um gesunde (= nicht-atopische) Individuen handelte. Weiterhin werden die Serum-IgE-Spiegel von genetischen Faktoren beeinflußt. Gerard et al. (1974) fanden in 77% der Fälle hohe IgE-Werte bei Kindern, bei denen beide Elternteile selbst auch hohe IgE-Werte hatten. Hatte nur ein Elternteil einen hohen IgE-Wert im Serum, so wiesen nur 43% der Kinder erhöhte IgE-Konzentrationen auf.

Beim Fehlen äußerer, stimulierender Allergene soll der IgE-Spiegel eines Individuums relativ konstant bleiben (Orgel et al. 1974). Nach Hamburger et al. (1974) wird die IgE-Konzentration im Serum nur in 16% der Fälle von zusätzlichen Umwelteinflüssen variiert und ist in den übrigen 84% angeblich rein erblich determiniert.
Debelic et al. (1972) geben an, daß die Mittelwerte des

IgE beim allergischen Asthma bronchiale etwa 5 mal höher liegen als bei gesunden Kontrollpersonen und ca 3 - 4 mal höher als bei Patienten mit intrinsic Asthma, wobei jedoch eine große Schwankungsbreite besteht. Ähnlich äußern sich Havnen et al. (1973), die bei Kindern mit allergischem Asthma bronchiale in 47% der Fälle erhöhte IgE-Werte fanden, dagegen bei Asthma ohne weitere Atopie-Zeichen nur in 14% der Fälle, d.h. bei Zunahme der Anzahl der klinischen Atopie-Merkmale werden in einem größeren Prozentsatz IgE-Erhöhungen nachgewiesen (Johansson 1967, Loeffler et al. 1973, Wood u. Oliver 1972). Dagegen sahen Cardoso et al. (1975) bei der Untersuchung von 27 Asthma-Kindern im Alter von 6 - 16 Jahren keine signifikante Differenz zwischen dem mittleren IgE-Gehalt im Serum bei nicht-allergischen Asthma-Patienten und allergischen Asthma-Kindern.

Die breite Streuung der IgE-Werte bei den e i g e n e n Untersuchungen mit uncharakteristischer Verteilung in bezug auf das Alter der Kinder und auf das klinische Krankheitsbild dürfte in Übereinstimmung mit den oben dargelegten Befunden aus der Literatur darauf zurückzuführen sein, daß es sich um Asthma-Kinder handelte, die in 33 von 67 Fällen noch zusätzlich andere Atopie-Merkmale aufwiesen (Abbildung 13, S. 48, Tabelle 4, S. 28) und teilweise außerdem eine familiäre Disposition hatten (Tabelle 6, S. 30). Damit ist die Höhe der Serum-IgE-Spiegel bei diesen Patienten als überwiegend genetisch determiniert anzunehmen. So zeigt sich auch in großen Statistiken, daß die IgE-Einzelbestimmung bei einem Patienten bzw. einem Kind keine sichere Aussage hinsichtlich einer klinisch manifesten Allergie erlaubt, wenn auch zwischen den Gesamtgruppen statistisch signifikante Unterschiede im mittleren Serum-IgE-Gehalt nachweisbar sind.
Dies erklärt auch die recht uncharakteristische Verteilung der IgE-Konzentrationen in bezug auf den Ausfall der Allergenhauttestung im e i g e n e n Krankengut (Abbildung 14, S. 49).

Hier ist außerdem das jugendliche Alter der Patienten zu berücksichtigen. Im Mittel betrug das Lebensalter des e i g e n e n Krankengutes zum Zeitpunkt der Untersuchung etwa 6 Jahre. Die eigenen Ergebnisse haben aber gezeigt, daß deutlich positive Hautreaktionen auf Inhalationsallergene im Kindesalter zahlenmäßig zunehmen (Abbildung 4, S. 32). Während bis zum 3. Lebensjahr keine eindeutig positiven Pricktestreaktionen nachweisbar waren, reagierten bis zum 6. Lebensjahr 16,7% der getesteten Kinder stark positiv bzw. 33,3% nach dem 12. Lebensjahr. Es könnte daher damit zu rechnen sein, daß ein Teil der eigenen Patienten mit hohen IgE-Werten im Serum einige Jahre später möglicherweise einer anderen Patientengruppe in bezug auf den Ausfall der Allergenhauttestung zugeordnet werden müßte.
Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl wurden statistische Berechnungen über die Schwankungen der mittleren Höhe des Serum-IgE in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik, Pricktestreaktion oder saisonnalen Einflüssen nicht durchgeführt.

4.3 THERAPIE UND THERAPIE-ERFOLG

Kraepelin (1966) vertritt die Ansicht, daß Asthma-Kinder infektionsempfänglicher sind als andere Kinder. Sowohl bei der Erstmanifestation der Erkrankung als auch bei den Rezidiven des Asthma-Leidens wird diese Infektgenese immer wieder betont. In etwa 60% der Fälle gehen nach Menger (1971) Pneumonien oder Bronchitiden dem ersten Asthma-Anfall bei Kindern unmittelbar voraus. Scheuermann et al. (1963) geben in 59% der Fälle, Findeisen in 54,7% (Untersuchung an 132 Asthma-Kindern) Atemwegsinfektionen unmittelbar vor dem Auftreten der ersten Asthma-Symptome an. Zavazal (1965a) sah, daß in 25% nach einer Pneumonie, in 10 - 15% nach grippalen Infekten der Luftwege und in 7 - 10% nach Pertussis, Masern oder akuten Rhinitiden bzw. Tonsillitiden Asthmabeschwerden auftraten.

Auch für die Chronizität des Leidens spielt der bakterielle Faktor eine Rolle. Oehling (1965) fand bei 62% der Asthma-Kranken, Werner (1973) bei 50% Infektionen des Respirationstrakts, die den Asthma-Rezidiven unmittelbar vorausgingen. McIntosh et al. (1973) geben in zwei Studien an Kindern 33% bzw. 51% an.

Die im e i g e n e n Krankengut erfaßten 82 Asthma-Kinder hatten ihre rezidivierenden Atemnotbeschwerden überwiegend ebenfalls im Zusammenhang mit Infekten der oberen Luftwege, so z.B. nach einer Rhinits acuta am Vortage oder am gleichen Tage. 20 der Patienten litten zusätzlich auch nach Kontakt mit Inhalationsallergenen an Asthma-Anfällen. Ob ein klinisch zu beobachtender "Schnupfen" z.T. nicht infektbedingt, sondern allergisch ausgelöst war, ließ sich nicht in allen Fällen eindeutig sagen.

Aufgrund der hier diskutierten Zusammenhänge zwischen Asthma bronchiale und Infektion des Respirationstrakts wurde wiederholt der Versuch unternommen, durch Behand-

lung mit einer Bakterienvakzine den Verlauf des Asthma günstiger zu beeinflussen. Zur Anwendung kamen heterogene und autogene sowie monovalente und polyvalente Bakterienmischungen.
Der Wirkungsmechanismus der Bakterienvakzine-Behandlung ist nach wie vor umstritten. So sehen einige Autoren den Effekt als eine Art Psychotherapie an. Zum anderen wird von einer unspezifischen Wirkung gesprochen durch Auslösung eines Proteinschocks mit Stimulation der humoralen und zellulären Abwehr. Drittens wird eine spezifische Wirkung diskutiert, z.B. in Form der Absättigung der Antikörper im Serum durch die Injektion der Antigene (Scheuermann et al. 1963). Für eine spezifische Wirkung der Vakzinebehandlung im Sinne einer Hyposensibilisierung mit Bildung blockierender Antikörper, die wahrscheinlich den thermolabilen Proteinen der gamma-Globulinklasse zuzuordnen sind, sprechen sich Scheuermann et al. (1963) selbst aus. Ähnlich äußert sich Zavazal (1965b), da er in eigenen Untersuchungen einen Therapie-Erfolg beim infektionsallergischen Asthma und nicht beim inhalationsallergischen Asthma sah. Daneben führt er noch die Möglichkeit einer Steigerung der Immunitätslage durch eine spezifische Antikörperbildung gegen die bei einer Bakterienvakzine-Therapie applizierten Antigen-Bestandteile an.
Auf einen anderen Wirkungsmechanismus deuten die Untersuchungen von Singer und Hardegree (1971) hin. Sie wiesen in Versuchen an Mäusen eine Induktion von Interferon durch Bakterienvakzine-Injektionen nach. Dabei war der Anstieg des Interferonspiegels im Serum von der Art der verabreichten Keime abhängig. Hierdurch wurde eine unspezifische Steigerung der Infektabwehr hervorgerufen.

Insgesamt muß jedoch gesagt werden, daß die Behandlung mit einer Bakterienvakzine mangels bewiesener pathogenetischer Bedeutung der Bakterien nach wie vor umstritten ist und daß Therapie-Erfolge ohne kontrollierte prospektive Studienplanung nicht sicher beurteilt werden können.

Ein Argument für die Behandlung mit Bakterienextrakten wäre die - allerdings ebenfalls nach wie vor umstrittene - bakterielle Sensibilisierung beim "Infektasthma". Nach Zavazal u. Tomsikova (1965b) beweisen positive inhalative Provokationsteste, daß die mikrobiellen Allergene einen Frühbronchospasmus bzw. einen Asthma-Anfall hervorrufen können: Sie fanden bei 83,2% von 637 Asthmatikern (Jugendliche und Erwachsene) in mehr als 50% der Fälle eine Übereinstimmung zwischen der Hautreaktion und der provokatorischen Bronchialreaktion. Scheuermann et al. (1963) wiesen bei infektbedingtem Asthma (Erwachsene) in 87% positive Intracutanreaktionen auf heterogene Bakterienextrakte nach. Allerdings hatten von diesen 87% nur etwa ein Drittel (37,5%) eine Minderung des Pneumometerwertes (und nur 17% eine signifikante Minderung um mehr als 10% des Ausgangswertes). Dennoch sehen diese Autoren die bakterielle Allergie damit als erwiesen an. Nach Findeisen und Wemmer (1962) kann eine bakterielle Allergie vorliegen, jedoch soll der bakterielle Insult zu u.a. altersabhängig unterschiedlichen Ergebnissen führen (Findeisen 1969): Beim jüngeren Menschen bzw. beim Kind soll der Infekt Wegbereiter vorzugsweise für eine "abakterielle" Allergie sein und nur in relativ wenigen Fällen (z.B. beim pastösen bzw. pyknischen Habitus und bei hypertropher Schleimhaut) zur bakteriellen Allergisierung führen.

Auf einen anderen Wirkungsmechanismus als den der allergischen Antigen-Antikörper-Reaktion könnten die Untersuchungen von Simonsson et al. (1973) hinweisen. Sie fanden in vitro bei Zugabe von Endotoxinen zu Muskelpräparaten aus der Lunge eine bis 1.000fache Potenzierung der alpha-Rezeptor-stimulierten Bronchokonstriktion (Bronchialmuskulatur von Asthma-Patienten). Gleichzeitig wurde die Empfindlichkeit auf Histamin erhöht und der cAMP-Gehalt in der Muskelzelle gesenkt.

Die Bedeutung der einzelnen Keimarten bei der Infektneigung des Asthmatikers wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Zahlreiche virologische und bakteriologische Untersuchungen von Sekreten der Luftwege von Asthma-Patienten führten zu differierenden Ergebnissen. Teilweise wird die Virusgenese betont. Simon u. Jordan (1967, Studie an Kindern unter 5 Jahren) vertreten die Ansicht, daß Kleinkinder, die auf eine Virus-Infektion mit einer "spastischen Bronchitis" reagieren, auch im späteren Alter zu "Asthma" neigen, außer es handele sich um eine RS-Virus-Infektion. Dagegen soll sich nach McIntosh et al. (1973, Studie an 32 Kindern im Alter von 1 - 5 Jahren) nach RS- oder Adeno-Virus-Infektionen, die mit einer "pfeifenden" Atmung einhergehen, häufiger ein "allergisches" Asthma entwickeln als nach Infekten mit anderen Virusarten. Im Einzelfall reagierten die Kinder jedoch mit wechselnder Symptomatik auf eine wiederholte Infektion mit dem gleichen Virus-Typ. Diese Autoren sahen keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Asthma-Anfällen einerseits und einer bakteriellen Infektion des Nasopharynx oder der Trachea andererseits.

Für die Bedeutung derartiger bakterieller oder mykotischer Infektionen bei der Rezidivneigung des Asthma bronchiale sprechen sich dagegen Huzly (1971) und Halpern et al. (1972) aus. Osvath et al. (1971) wiesen im steril entnommenen Trachealsekret von 6 Säuglingen mit spastischer Bronchitis Pilzelemente nach und erzielten eine Dauerremission mit einer antimykotischen Behandlung. Die Häufigkeit und Bedeutung der einzelnen bakteriellen Keime wird aufgrund der Untersuchungsergebnisse der jeweiligen Autoren unterschiedlich angegeben. Zavazal u. Tomsikova (1965a) fanden im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen beim jugendlichen Asthmatiker in Abstrichen von Larynx, Nasopharynx und Nasennebenhöhlen vor allem pyogene Staphylokokken und Streptokokken neben anderen Keimen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Findeisen u. Wemmer (1962) bei ihren Untersuchungen an 62 Asthma-Patienten im Alter von 11 - 63 Jahren. Scheuermann et al. (1963) degegen betonen aufgrund der von ihnen zitierten Literatur ein Überwiegen des Haemophilus influenzae neben Pneumokokken und Streptokokken im Zusammenhang mit rezidivierenden Asthma-Beschwerden. Die Ergebnisse von Mimica et al. (1965) weisen allerdings darauf hin, daß die Wertigkeit des Keimnachweises beim Asthmatiker nicht so eindeutig ist, wie sie von anderen Autoren angegeben wird. Sie fanden bei Exacerbation einer Bronchitis (Untersuchung an Erwachsenen) zwar in 50 - 90% der Fälle Haemophilus influenzae, aber nur 1/4 der Patienten hatte dabei gleichzeitig echte Asthma-Beschwerden.
Bei der e i g e n e n Studie wurden Untersuchungen auf die Art des Infektionserregers nicht durchgeführt. Die eigenen Ergebnisse lassen weiterhin keinen Rückschluß auf den Wirkungsmechanismus der Bakterienvakzine-Therapie zu. Von Seiten der Allergenhauttestung waren sichere Hinweise auf das Vorliegen einer bakteriellen Allergisierung nicht zu erheben. Der bei der Mehrzahl der Patienten unter der Vakzine-Behandlung zu beobachtende Anstieg des S IgA im unstimulierten Gesamtspeichel korrelierte nicht mit dem Therapie-Erfolg. Dieser nachweisbare Anstieg des S IgA sagt auch nichts über eventuelle Veränderungen spezifischer Antikörper im Speichel aus. Die von mir verwendete käufliche heterogene, polyvalente Vakzine wurde wegen des relativ breiten Bakterienspektrums ausgewählt, da die primär im Bereich des Respirationstrakts in Betracht kommenden Keime in ihrer Bedeutung hinsichtlich der Asthma-Rezidivneigung aufgrund der Angaben in der Literatur wechseln.

Welcher Behandlungserfolg kann mit der Vakzine-Therapie erwartet werden? In der Literatur schwanken die Erfolgsangaben zwischen 25 und 98% (Findeisen u. Wemmer 1963).

Dabei sind die einzelnen Arbeiten aufgrund des unterschiedlichen Patientengutes und vielleicht auch wegen der verschiedenen zur Anwendung gelangten Vakzine nur bedingt miteinander vergleichbar. Auch bezüglich des Effektes einer Placebo-Behandlung werden widersprüchliche Angaben gemacht. Zavazal (1965b) wies nach, daß der Placebo-Effekt (Kochsalz-Injektionen) bei 50 Asthmatikern einer Erfolgsquote von 40% gleichgesetzt werden konnte. Der Erfolg bei Behandlung mit einer Autovakzine, d.h. mit einem Bakterienextrakt, der aus den Erregern der Patienten selbst hergestellt wurde, lag jedoch höher, nämlich bei 78,3%. Die mit der Vakzine behandelte Gruppe umfaßte 969 Fälle mit Asthma bronchiale, 824 Fälle mit Bronchitis asthmatica und 310 Fälle mit chronischer Bronchitis (Jugendliche und Erwachsene). Johnstone (1975) lehnt aufgrund seiner 1959 durchgeführten "Doppelblindstudie" einen Effekt der Vakzine-Therapie ab. Er behandelte jeweils 80 Asthma-Kinder mit einer spezifischen Hyposensibilisierung gegen Inhalationsallergene. Eine Gruppe der Patienten erhielt zusätzlich eine Bakterienvakzine injiziert, die andere Gruppe stattdessen Kochsalzinjektionen. In der ersten Gruppe trat in 80% der Fälle eine Besserung ein, in der zweiten Gruppe in 91%, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zu erheben war. Aufgrund der gleichzeitig durchgeführten spezifischen Hyposensibilisierung kann diese Arbeit meines Erachtens jedoch nicht als Doppelblindstudie angesehen werden. Sie legt aber die Schlußfolgerung nahe, daß die spezifische Hyposensibilisierung bei Inhalationsallergien als Therapie besser geeignet ist.
Frankland (1955) sah bei Injektionen mit einer Bakterienvakzine in 58%, bei Verabreichung von Karbolsalzlösungen (Phenol) in 52% einen Therapie-Erfolg. Barr et al. (1965) bezweifeln, daß es sich hier um einen Placebo-Effekt handelt, da der Behandlungserfolg auch möglicherweise auf die Karbolsalzlösung selbst zurückzuführen sein könnte.

Helander (1959) sah mit einer Stockvakzine in 68% einen Therapie-Erfolg, mit einer Placebo-Therapie in 62%. Barr et al. (1965) behandelten Asthma-Kinder mit einer Stockvakzine bzw. mit Kochsalzinjektionen und fanden keinen signifikanten Unterschied im weiteren Krankheitsverlauf. Die mit der Vakzine behandelte Gruppe zeigte jedoch einen etwas geringeren Antibiotika-Verbrauch. Daher sehen die Autoren die Vakzine-Behandlung aufgrund des etwas besseren Krankheitsverlaufes als sinnvolle Zusatztherapie bei Asthma-Kindern an.

Untersucher, die ohne Kontrollgruppen arbeiteten, berichten teilweise über sehr gute Behandlungserfolge. So behandelten Findeisen u. Wemmer (1963) 45 Asthmatiker im Alter von 11 - 60 Jahren mit einer Autovakzine und hatten in 75,5% der Fälle sehr gute bis befriedigende Behandlungsergebnisse. Halpern et al. (1973) sahen bei 229 Asthma-Kindern in 70% einen guten Therapie-Erfolg mit einer Autovakzine. Bei der von Oehling (1965) durchgeführten Vakzine-Therapie mit Liofil-Vacuna^{R} (Fa Abello) an 169 Patienten soll der weitere Krankheitsverlauf in 70,9% eindeutig gebessert worden sein bzw. Beschwerdefreiheit eingetreten sein. Scheuermann et al. (1963) fanden nach Therapie mit Liofil-Vacuna eine eindeutige Minderung des vor der Behandlung durch bronchiale Inhalationen mit der Vakzine provozierten Bronchospasmus.
Je nach Art der verwendeten Vakzine wird die Erfolgsquote in der Literatur etwas differierend angegeben. Bei Behandlung mit einer Autovakzine soll in 60 - 70 - 98% ein Therapie-Erfolg zu verzeichnen sein, bei Verwendung einer polyvalenten Standardvakzine in 50 - 80% der Fälle (Oehling 1965).

Bei den e i g e n e n , mit einer polyvalenten käuflichen Vakzine behandelten Kinder wurde in 60,6% der Fälle ein guter bis sehr guter Therapie-Erfolg beobachtet. Diese Erfolgsrate wird von anderen Autoren auch als Placebo-Effekt beschrieben. Gegen eine Placebo-Wirkung könnte

meines Erachtens jedoch der auch nach Beendigung der Spritzkur anhaltende Therapie-Effekt sprechen. Der Beobachtungszeitraum der Patienten nach Beendigung der Behandlung betrug zwischen 6 und 48 Monaten ($\bar{x}$ = 14,2 Monate). Eine prozentuale Verschiebung des Behandlungserfolges in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum war nicht nachzuweisen (Abbildung 25, S. 62). Die Erfolgsquote betrug bei 6monatiger Nachbeobachtung 60,0%, nach 12 Monaten 61,0%, nach 18 Monaten 61,1% und bei längerer Beobachtung bis zu 48 Monaten ebenfalls 60,0%.
Vergleicht man die Erfolgsquote mit dem Alter der Kinder bei Behandlungsbeginn, so zeigten sich die besten, aber nicht geschlechtsgebundenen Ergebnisse bis zum 6. Lebensjahr (Abbildung 26, S. 64). Mit zunehmendem Alter der Kinder war ein deutlicher Rückgang der Erfolgsquote zu verzeichnen: Sprachen bis zum 3. Lebensjahr noch 81% der Patienten gut bis sehr gut auf die Behandlung an, so waren es bei den 9,1 - 15jährigen nur noch 22 bzw. 33% (Tabelle 14, S. 63). Das schlechtere Behandlungsergebnis bei den älteren Patienten ist jedoch wahrscheinlich auch auf die bei diesen Kindern bereits länger bestehende Krankheitsdauer zurückzuführen. Denn bei längerer Krankheitsdauer nahm der Behandlungseffekt ebenfalls kontinuierlich ab (Abbildung 27, S. 66): Nach länger als 6 Jahre bestehenden Beschwerden fiel das gute bis sehr gute Therapie-Ergebnis von 64 - 78% in den vorherliegenden Zeiträumen (Beschwerdedauer 1 - 6 Jahre) auf 23% ab.
Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Zavazal (1965b), der 2103 Patienten (Asthmatiker und Bronchitiker) mit einer Autovakzine behandelte. Seine Therapie-Ergebnisse waren signifikant besser, wenn die Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre ihrer Erkrankung behandelt wurden. Nur bei der chronischen Bronchitis ohne Asthma-Beschwerden war diese Abhängigkeit geringer. Weiterhin sah er eine deutliche Abhängigkeit des Behandlungserfolges vom Lebensalter. Die besten Resultate hatte er bei den jüngeren Patienten bis zum 15. Lebensjahr.

In bezug auf das e i g e n e Krankengut zeigten die Kinder der Gruppe I, d.h. die Bronchitis-Kinder ebenfalls die besten Behandlungserfolge. Hier war bei 15 von 17 Patienten, d.h. in 88% der Fälle ein guter bis sehr guter Behandlungseffekt nachweisbar. Von den beiden Kindern mit mäßigem Behandlungserfolg hatte 1 Kind einen erhöhten IgE-Wert im Serum bei Atopie-Hinweisen in der Familienanamnese, das andere Kind hatte selbst ein Atopie-Merkmal. In dieser Gruppe deutete sich damit bereits an, was in der Gruppe II, d.h. in der Gruppe der Asthma-Kinder auch zu beobachten war: Je mehr klinisch manifeste Atopie-Merkmale bestanden, desto geringer wurde der Behandlungserfolg. In dieser Gruppe II lag der gute bis sehr gute Therapie-Erfolg mit 55% niedriger als in der Gruppe I. Weiterhin nahm innerhalb der Gruppe der Asthma-Kinder der Behandlungseffekt beim Auftreten weiterer Atopie-Zeichen wie einer zusätzlichen Neurodermitis oder Pollinosis zu den Asthmabeschwerden von 69% auf 47% bzw. 27% ab (Abbildung 28, S. 67).
Ähnlich verhielt es sich mit dem Ausfall der Pricktestreaktion: Wurden bei negativem Ausfall der Hauttestung 74% der Kinder mit gutem Erfolg behandelt, so waren es bei + - ++fach positivem Test bzw. +++ - ++++fach positiver Reaktion nur noch 50% bzw. 31% (Abbildung 29, S. 68, Abbildung 30, S. 69). Hier bleibt jedoch zu bedenken, daß die negativen Pricktestreaktionen auf Inhalationsallergene auch häufiger bei den jüngeren Kindern gefunden wurden. Damit ließ sich die Auswirkung des Alters der Patienten auf den Therapie-Erfolg nicht von der Auswirkung der Pricktestreaktion bzw. der klinisch nachweisbaren Allergisierung gegen Inhalationsallergene auf den Behandlungseffekt trennen.
Eine Beziehung des Behandlungsergebnisses zur Höhe der IgE-Konzentration im Serum war nicht erkennbar (Abbildung 31, S. 70). Da das IgE im Serum nur bedingt mit den klinischen Befunden korrelierte (Abbildung 13, S. 48, Abbildung 14, S. 49), war dies Ergebnis zu erwarten.

Es ergab sich also, daß bei der Behandlung von Kindern mit rezidivierenden Infekten der Luftwege - die im vorliegenden Krankengut bei 82 von 99 Patienten mit Asthmabeschwerden einhergingen - der Therapie-Erfolg mit einer heterogenen polyvalenten Bakterienvakzine umso größer war, wenn:

1. Die Dauer der Beschwerden bei Behandlungsbeginn einen Zeitraum von 6 Jahren nicht überschritten hatte,
2. das Alter der Kinder unter 6 Jahren lag und
3. kein oder nur ein Atopie-Merkmal vorlag (Kinder der Gruppe I, Asthmatiker der Gruppe II ohne sonstige Atopie-Hinweise).

Diese Fakten sprechen meines Erachtens gegen einen nur durch Placebo-Wirkung erklärbaren Behandlungseffekt. Mit der Abhängigkeit des Behandlungserfolges vom Alter der Patienten, von der Dauer der Beschwerden und von der atopischen Reaktionslage der Individuen ließe sich die in der Literatur unterschiedlich angegebene Erfolgsquote bei der Behandlung mit einer Bakterienvakzine erklären. Bei den einzelnen Autoren differierte - neben der Art der Vakzine - auch das Krankengut. Insgesamt kann anhand der e i g e n e n Ergebnisse jedoch nicht entschieden werden, ob die e i g e n e n Behandlungserfolge auf eine spezifische Wirkung der Bakterienvakzine oder aber im Einzelfall doch auf einen nur Placebo-Effekt in Form der Injektion zurückzuführen sind.

Sollte es sich hier um eine spezifische Wirkung handeln, so ist nicht zu entscheiden, ob es sich um eine spezifische Wirkung durch Bildung blockierender Antikörper oder eine spezifische oder unspezifische Steigerung der Infektabwehr handelt.

Es könnte auch die Änderung der beta-adrenergen Stimulation (verstärkte Minderwertigkeit unter der Einwirkung von Bakterientoxinen) beim Asthmatiker eine Rolle spielen (Simonsson et al. 1973). Durch eine verminderte Infektanfälligkeit des Organismus könnte dieser Circulus

unterbrochen werden. Inwieweit eine durch Bakterienvakzine-Therapie induzierte Interferonbildung - wie sie von Singer u. Hardegree (1971) tierexperimentell nachgewiesen wurde - bei der eventuell erfolgten Steigerung der Infektabwehr mitbeteiligt ist, läßt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht sagen. Auch ein Placebo-Effekt kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Eher gegen eine Placebo-Wirkung spricht jedoch die Altersabhängigkeit des Erfolges sowie die anhaltende Dauer des Erfolges auch nach Beendigung der Behandlung.

Insgesamt bleibt der Wirkungsmechanismus der Therapie mit einer Bakterienvakzine damit nach wie vor unklar. Eine Klärung könnte möglicherweise durch eine Doppelblindstudie herbeigeführt werden, die die von mir beobachteten Einflüsse auf die Wirkung der Behandlung berücksichtigt und bei der Patientengruppen mit gleichen klinischen Krankheitsbildern, gleichen Alters und gleicher Beschwerdedauer miteinander verglichen werden.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

Bei 99 Kindern im Alter von 1,0 bis 13,3 Jahren wurde eine Behandlung mit einer heterogenen polyvalenten Bakterienvakzine durchgeführt. In der Gruppe I wurden 17 Kinder zusammengefaßt, die an rezidivierenden Bronchitiden ohne Obstruktionsnachweis litten, in der Gruppe II Kinder mit überwiegend infektbedingtem Asthma bronchiale. Unter der Behandlung wurde insgesamt der Krankheitsverlauf bei 60 der 99 Kinder eindeutig gebessert.
Der Therapie-Erfolg war umso größer, je jünger die Kinder waren, je kürzer der Erkrankungszeitraum war (unter 6 Jahren) und je weniger Atopie-Merkmale die Patienten aufwiesen.
Während der Vakzinebehandlung wurde bei der Mehrzahl der Kinder ein Anstieg des S IgA im unstimulierten Gesamtspeichel gesehen, der im Mittel 43% des Ausgangswertes betrug. Eine Korrelation zwischen diesem Anstieg einerseits und dem Behandlungserfolg andererseits wurde jedoch nicht gefunden.
Es wird diskutiert, inwieweit es sich bei den vorliegenden Behandlungserfolgen um einen spezifischen Effekt der Vakzine-Therapie oder um einen unspezifischen Placebo-Effekt handelt.

Die Bestimmung der Serum-Immunglobuline ergab bei einzelnen Kindern Werte unterhalb der unteren Normgrenze. Eine Änderung der mittleren Immunglobulinkonzentrationen im Serum unter der Vakzinebehandlung wurde nicht beobachtet. Auch die mittleren Werte von S IgG und S IgM im unstimulierten Gesamtspeichel veränderten sich während der Behandlung nicht.

6.0 LITERATURVERZEICHNIS

1 Ablin, R.J.: Immunologic studies of patients with pulmonary emphysema. Ann. Allergy 31 : 171 - 177 (1973)

2 Allansmith, M., B.H. McClellan, M. Butterworth, J. R. Maloney: The development of immunoglobulin levels in man. J. Pediatr. 72 : 276 - 290 (1968)

3 AMA: Häufiger und heimtückischer: Allergosen. Vorträge und Diskussionsbemerkungen auf der 122. Tagung der American Medical Association (AMA), New York, 23. - 27. Juni 1973. Selecta 45 (1973)

4 Barr, S.E., H. Brown, M. Fuchs, H. Orvis, A. Connor, F.J. Murray, A. Seltzer: A double-blind study of the effects of bacterial vaccine on infective asthma. J. Allergy 36 : 47 - 61 (1965)

5 Baudner, S., L. Bonacker: Immunologische Bestimmungsmethoden. Dtsch. Ges. klin. Chem. 4 : 3 - 16 (1971)

6 Beall, G.N.: Asthma: New ideas about an old disease. Ann. Int. Med. 78 : 405 - 419 (1973)

7 Becker, W.: Single radial immunodiffusion. A method for determination of antiserum titers. Clin. chim. Acta 23 : 509 - 510 (1969)

8 Becker, W., W. Rapp, H.G. Schwick, K. Störiko: Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Zschr. klin. Chem. klin. Biochem. 6 : 113 - 122 (1968)

9 Bellanti, J.A., R.J. Schlegel: The diagnosis of immune deficiency diseases. Pediatr. Clin. North America 18 : 49 - 72 (1971)

10 Berg, T., S.G.O. Johansson: Immunoglobulin levels during childhood, with special regard to IgE. Acta paediatr. Scand. 58 : 513 - 524 (1969)

11 Berrens, L.: An analytical approach to the frequency distribution of positive skin reactions to atopic allergens. Ann. Allergy 29 : 118 - 125 (1971)

12 Berrens, L.: Plural actions of allergens. A Problem in purification and standardization. Internat. Arch. Allergy 49 : 63 - 73 (1975)

13 Berrens, L., E. Hénocq, W.J. Koers: The specificity

of animal dander allergens: A semi-blind clinical and experimental study. Acta allerg. 29 : 10 - 24 (1974)

14 Bigley, R.H.: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

15 Blasi, A., D. Olivieri: Les immunoglobulines des sécrétions bronchiques dans les bronchites chroniques. Bronches 21 : 547 - 559 (1971)

16 Bluestone, R., J.M. Gumpel, L.S. Goldberg, E.J. Holborow: Salivary immunoglobulins in Sjögren's syndrome. Internat. Arch. Allergy 42 : 686 - 692 (1972)

17 Bopp, K. Ph.: Zur Therapie des Asthma bronchiale. Symposion in Sonthofen 15.4.1972. Therap. woche 23 : 18 - 21 (1973)

18 Brown, J.: Asthma in childhood. Med. J. Australia 1 : 654 - 657 (1973)

19 Buckley, R.H., S.C. Dees, W.M. O'Fallon: Serum immunoglobulins: I. Levels in normal children and in uncomplicated childhood allergy. Pediatrics 41 : 600 - 611 (1968)

20 Bürgi, H., T. Medici: Das IgA- und IgG-System bei spastischer Bronchitis im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. 95 : 91 (1970)

21 Buffum, W.P., G.A. Settipane: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

22 Cardoso, R.R. de A., C.A. de A. Barbosa, S.C. Camões, I.F. Mendoca: Relationship between serum immunoglobulin, inhalation bronchial challenges and skin tests in severe asthmatics. Ann. Allergy 35 : 26 - 31 (1975)

23 Cassidy, J.T., G.J. Nordby: Human serum immunoglobulin concentrations: Prevalence of immunoglobulin deficiencies. J. Allergy Clin. Immunol. 55 : 35 - 48 (1975)

24 Cepicka, W.: Die Wertigkeit des Prick- und Intrakutantestes in der Diagnostik allergischer Erkrankungen. Dermat. Wschr. 149 : 481 - 490 (1964)

25 Chlebarov, S., H.-J. Stahl: Ergebnisse einer Pricktestung mit Standardinhalationsallergenen bei Kindern. Mschr. Kinderhk. 117 : 671 - 675 (1969)

26 Corrodi, U., W.H. Hitzig: Die pränatale Entwicklung der Immunglobuline. Mschr. Kinderhk. 121 : 1 - 6 (1973)

27 Cropp, G.J.A.: Exercise-induced asthma. Pediatr. Clin. North America 22 : 33 - 76 (1975)

28 Deamer, W.C.: Pediatric allergy: Some impressions gained over a 37-year period. Pediatrics 48 : 930 - 938 (1971)

29 Debelic, M., Chr. Virchow, E. Möller, Ch. Lipinski: Immunglobulin E - Diagnostische Bedeutung der Serumspiegelbestimmung bei unspezifischen Atemwegerkrankungen. Schweiz. med. Wschr. 102 : 1442 - 1448 (1972)

30 Donovan, R., S.G.O. Johansson, H. Bennich, J.F. Soothill: Immunoglobulins in nasal polyp fluid. Internat. Arch. Allergy 37 : 154 - 166 (1970)

31 Düngemann, H.: Zur Therapie allergischer Krankheiten. III Atemwegsallergien. Inform. Arzt 1 : 82 - 92 (1973)

32 Ellis, E.J.: Immunologic mechanism in allergic disease. Pediatr. Clin. North America 19 : 373 - 386 (1972)

33 Erdmann, G.: Sinobronchitis und Asthma bronchiale - von der Diagnose zur Therapie. Aerztebl. Niedersachsen 47 : 628 - 631 (1974)

34 Fahey, J.L., E.M. McKelvey: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody agar plates. J. Immunol. 94 : 84 - 90 (1965)

35 Falliers, C.J.: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

36 Findeisen, D.G.R.: Untersuchungen zur Frage des Asthmatyps nach Atemwegsinfektionen. Pädiatrie 8 : 269 - 272 (1969a)

37 Findeisen, D.G.R.: Zur Klinik und Immunochemie der allergischen Reaktion des Atmungssystems und der Haut. Allergie u. Asthma 15 : 182 - 195 (1969b)

38 Findeisen, D.G.R., H. Wemmer: Zur Diagnose und Therapie der bakteriellen Allergie der tieferen Luftwege. I. Identifikation des bakteriell bedingten Asthma bronchiale. Allergie u. Asthma 8 : 202 - 213 (1962)

39 Findeisen, D.G.R., H. Wemmer: Zur Diagnose und Therapie der bakteriellen Allergie der tieferen Luftwege. II. Ergebnisse einer spezifischen Hyposensibilisierungsbehandlung mit Vakzine aus homologen bakteriellen Gesamtantigenen des tiefen Lungensputums (spezifische Asthmavakzine). Allergie u. Asthma 9 : 28 - 33 (1963)

40 Flensborg, E.W.: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

41 Frank, K., G. Ruzsa: Die Rolle der chronischen Nasennebenhöhlenentzündung beim Asthma bronchiale im Kindesalter. Mschr. Kinderhk. 118 : 573 - 575 (1970)

42 Frankland, A.W., W.H. Hughes, R.H. Gorrill: Autogenous bacterial vaccines in treatment of asthma. Brit. Med. J. 2 : 941 - 944 (1955)

43 Freedman, S.S., G.A. Pelletier: Asthma in childhood: Treatment of 1070 cases. Ann. Allergy 28 : 133 - 141 (1970)

44 Freeman, G.L., S. Johnson: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

45 Gabl, F., D. Pastner: Die immunologische Bedeutung von Immunglobulin A in Serum und Sekreten. Wien. klin. Wschr. 85 : 397 - 400 (1973)

46 Geiger, H., P. Hoffmann: Quantitative immunologische Bestimmung von 16 verschiedenen Serumproteinen bei 260 normalen, 0 - 15 Jahre alten Kindern. Zschr. Kinderhk. 109 : 22 - 40 (1970)

47 Gerrard, J.W., S. Horne, P. Vickers, J.W.A. NacKenzie, N. Goluboff, J.Z. Garson, C.S. Maningas: Serum IgE levels in parents and children. J. Pediatr. 85 : 660 - 663 (1974)

48 Geubelle, F., D. Hofmann: Diagnostische Möglichkeiten beim Asthma-Syndrom im Kindesalter. Mschr. Kinderhk. 119 : 233 - 241 (1971)

49 Glaser, J., E.M. Dreyfuss: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

50 Grabar, P.: Die Entstehung der Antikörper. Behringwerk-Mitt. 35 : 19 - 32 (1958)

51 Haggerty, R.J., K.J. Roghmann, I.B. Pless: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

52 Hagy, G.W.: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

53 Halpern, G.-M., B.-N. Halpern, D. Salmon: Analyse statistique de l'étiologie de l'asthme infantile et son traitement par auto-allergènes microbiens. Vie méd. Canad. franc. 1 : 332 - 336 (1972)

54 Hamburger, R.N., M. Bazaral, M. Lenoir, T.E. Groshong

J.R. Miller, W. Wallace, H.A. Orgel: High IgE may predict allergy in babies. JAMA 227 : 878 (1974)

55 Hansen, L.A.: Zitiert bei. P.L. Ogra u. D.T. Karzon, Pediatr. Clin. North America 17 : 385 - 400 (1970)

56 Harmen, J., P.A. Amlie, M. Hvatum, S. Oseid, T. Veggan, K. Aas: IgE concentrations in allergic asthma in children. Arch. Dis. Childh. 48 : 850 - 855 (1973)

57 Helander, E.: Zitiert bei S.E. Barr et al., J. Allergy 36 : 47 - 61 (1965)

58 Heremans, J.F.: Die biologische Bedeutung des exokrinen IgA-Immunglobulins. Antibody workshop meeting. Behringwerk-Mitt. 49 : 28 - 55 (1969)

59 Hoekelman, R.A.: Allergy in childhood - a pediatrician's viewpoint. Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

60 Horry, T.A., M. Hollenbeck, S. Shane: Intercomparison of results obtained with five commercial diffusion plates supplied for quantitation of immunoglobulins. Clin. Chem. 19 : 524 - 526 (1973)

61 Huely, A.: Das sinu-bronchiale Syndrom. Referat anläßlich des 4. Kolloquium "Allergie und Asthma" in Bad Reichenhall vom 18. bis 20. Juni 1971

62 Johansson, S.G.O.: Serum IgND in healthy children and adults. Internat. Arch. Allergy 34 : 1 - 8 (1968)

63 Johansson, S.G.O., H. Bennich, L. Wide: A new class of immunoglobulin in human serum. Immunology 14 : 265 - 272 (1968)

64 Johansson, S.G.O., T. Berg: Immunoglobulin levels in healthy children. Acta paediatr. Scand. 56 : 572 - 579 (1967)

65 Johansson, S.G.O., Zetterström: IgE-Normalwerte im Serum Erwachsener (1975), in Vorbereitung

66 Johnstone, D.E.: Study of the value of bacterial vaccines in the treatment of bronchial asthma associated with respiratory infections. Pediatrics 24 : 427 - 433 (1959)

67 Johnstone, D.E.: The case for hyposensitization: Its rationale and justification. Pediatr. Clin. North America 22 : 239 - 249 (1975)

68 Karg, F.: Asthma im Kindesalter. Therap.woche 23 : 22 - 27 (1973)

69 Kaufman, H.S.: Immunoglobulin deficiencies in an atopic population. Lancet II : 1061 - 1063 (1970)

70 Khan, A.U., C. Bonk, Y. Gordon: Non-allergic asthma and conditioning process. Ann. Allergy 32 : 245 - 251 (1974)

71 Kjellman, N.-I.M., S.G.O. Johansson, A. Roths: Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST). Clin. Allergy 6 : 9 - 17 (1976)

72 Koivikko, A.: IgA deficiency and infantile atopy. Lancet II : 668 - 669 (1973)

73 Kolesar, J., L. Cicmancova: Elektroforeza bielkovin a imunoglobuliny v spute u pacientov s asthma bronchiale. Cas. lék. česk. 112 : 11 - 13 (1973)

74 Konietzko, N., G. Overrrath: Allergische Manifestationen im Bereich des Respirationstraktes. Therap.woche 23 : 8 - 11 (1973)

75 Kraepelin, S.: Asthma bronchiale. In: G. Joppich (Hrsg.): Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. VII, S. 112 - 121, Springer, Berlin 1966

76 Kunkel, G.: Die pathologische Physiologie des Asthma bronchiale. Referat anläßlich des 4. Kolloquium "Allergie und Asthma", Bad Reichenhall, 18. - 20. Juni 1971

77 Lamerz, R., A. Fateh-Moghadam: Radioimmunologische Bestimmung von Immunglobulin E. Klin. Wschr. 52 : 18 - 23 (1974)

78 Loeffler, J.A., L.P. Cawley, M. Moeder: Serum IgE levels: Correlation with skin test sensitivity. Ann. Allergy 31 : 331 - 336 (1973)

79 Mancini, G., A.O. Carbonara, J.F. Heremans: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2 : 235 - 254 (1965)

80 Mattson, A.: Psychologic aspects of childhood asthma. Pediatr. Clin. North America 22 : 77 - 88 (1975)

81 McIntosh, K., E.F. Ellis, L.S. Hoffman, T.G. Lybass, J.J. Eller, V.A. Fulginiti: The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. J. Pediatr. 82 : 578 - 590 (1973)

82 McKee, W.D.: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

83 Medici, T.C., H. Buergi: The role of immunoglobulin A in endogenous bronchial defense mechanisms in chronic bronchitis. Amer. Rev. Resp. Dis. 103 : 784 - 791 (1971)

84 Menger, W.: Statistische Ergebnisse bei 12246 Kindern mit Asthma bronchiale und Neurodermitis constitutionalis. Mschr. Kinderhk. 119 : 223 - 228 (1971)

85 Mietens, C., A. Bernhard: Quantitative Abweichungen der Serumimmunglobuline bei infektiösen Erkrankungen im Kindesalter. Klin. Pädiatr. 187 : 323 - 330 (1975)

86 Mimica, M., I. Palacek, Z. Zagar: Die Bedeutung des Haemophilus influenzae bei chronischer Bronchitis und Asthma bronchiale. Allergie u. Asthma 11 : 176 - 179 (1965)

87 Müller, H., E.H. Graul: Immunglobulin E. Diagnostik 5 : 148 - 151 (1972)

88 Nelson, H.S.: The beta adrenergic theory of bronchial asthma. Pediatr. Clin. North America 22 : 53 - 61 (1975)

89 Nolte, D.: Physiologische und therapeutische Aspekte der Reflexbronchokonstriktion. Wien. med. Wschr. Suppl. 21 : 22 - 25 (1974)

90 Oehling, A.: Hyposensibilisierungsbehandlung des Asthma bronchiale und der sinobronchopulmonalen Erkrankungen in bezug auf die bakterielle Allergie. Allergie u. Asthma 11 : 109 - 117 (1965)

91 Ogra, P.L., D.T. Karzon: The role of immunoglobulins in the mechanism of mucosal immunity to virus infection. Pediatr. Clin. North America 17 : 385 - 400 (1970)

92 Orfanakis, M.G., C.B. Smith, M.R. Klauber, H. Smith, J. Krall, A.D. Renzetti: Factors related to serum and secretory immunoglobulin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Amer. Rev. Resp. Dis. 107 : 728 - 734 (1973)

93 Orgel, H.A., M.A. Lenoir, M. Bazaral: Serum IgG, IgA, IgM and IgE levels and allergy in Filipino children in the United States. J. Allergy Clin. Immunol. 53 : 213 - 222 (1974)

94 Osvath, P., Gy. Toth, A. Dobozy, A. Polay: Die Rolle der Schimmelpilze in der Ätiologie mancher Fälle von "Bronchitis spastica" des

Säuglings- und Kleinkindesalters. Mschr. Kinderhk. 119 : 547 - 552 (1971)

95 Palma-Carlos, A.G., M.L. Palma-Carlos: Immunoglobulins IgG, IgA and IgM in allergic diseases. Acta allerg. 26 : 161 - 180 (1971)

96 Patakfalvi, A., Zs. Miszlay, G. Böhm: Vergleichende Untersuchungen des IgA-Spiegels im Serum und im Speichel bei Leukämien und Paraproteinämien. Blut 22 : 86 - 92 (1971)

97 Pepys, J.: Immunopathology of allergic lung disease. Clin. Allergy 3 : 1 - 22 (1973)

98 Rackemann, F.M., M.C. Edwards: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

99 Rauer, U., R. Freund: Normalwerte von Immunglobulinen im Kindesalter. Mschr. Kinderhk. 117 : 559 - 563 (1969)

100 Rapaport, H.G., S.J. Appel, V.L. Szanton: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

101 Reichel, G.: Zur Diagnose der obstruktiven Atemwegserkrankungen. Therap.woche 23 : 14 - 17 (1973)

102 Rosen, F.S.: Primary immunodeficiency. Pediatr. Clin. North America 21 : 533 - 549 (1974)

103 Ross, V.: Oral immunization against the Pneumococcus. Use of bile salt dissolved organisms, etc., time of appearance of immunity and dosage. J. Exper. Med. 51 : 585 - 607 (1930)

104 Ryssing, E.: Zitiert bei R.A. Hoekelman, Pediatr. Clin. North America 21 : 5 - 21 (1974)

105 Sala, O., V. Coletti: Recurring infections of the upper respiratory tract and behaviour of serum immunoglobulins. J. Laryngol. Otol. 86 : 1057 - 1061 (1972)

106 Savilahti, E.: IgA deficiency in children. Immunoglobulin-containing cells in the intestinal mucosa, immunoglobulins in secretions and serum IgA levels. Clin. Exper. Immunol. 13 : 395 - 406 (1973)

107 Scheuermann, H.-E., E. Fuchs, W. Gronemeyer: Klinisch-experimentelle Studien zum Problem des infektallergischen Bronchialasthmas. Allergie u. Asthma 9 : 219 - 226 (1963)

108 Seidel, H.: Die wichtigsten Atemwegserkrankungen. Therap.woche 23 : 3 - 7 (1973)

109 Selner, J.C., D.A. Merrill, H.N. Claman: Salivary immunoglobulin and albumin: Development during the newborn period. J. Pediatr. 72 : 685 - 689 (1968)

110 Siegler, D.I.M., K.M. Citron: Serum and parotid salivary IgA in chronic bronchitis and asthma. Thorax 29 : 313 - 316 (1974)

111 Simmons, P.: Quantitation of plasma proteins in low concentrations using RID. Clin. chim. acta 35 : 53 - 57 (1971)

112 Simon, G., W.S. Jordan: Infectious and allergic aspects of bronchiolitis. J. Pediatr. 70 : 533 - 538 (1967)

113 Simonsson, B.G., N. Svedmyr, B.-E. Skoogh, R. Anderson, N.P. Bergh: In vivo and in vitro studies on alpha-receptors in human airways: Potentiation with bacterial endotoxins. Chest, Suppl. 63 : 3 - 4 (1973)

114 Singer, S.H., M.C. Hardegree: Induction of interferon by bacterial vaccines and allergenic extracts. J. Allergy 47 : 332 - 340 (1971)

115 Skliutauskas, I.G.: Fragen der Reaktivität des Organismus bei Asthma bronchiale. Allergie u. Asthma 15 : 75 - 82 (1969)

116 Smith, J.M.: Studies of the prevalence of asthma in childhood. Allergol. et Immunopath. 3 : 127 - 136 (1975)

117 Smith, R.S., N.A. Sherman, R.W. Newcomb: Synthesis and secretion of immunoglobulin, including IgA, by human tonsil and adenoid tissue cultured in vitro. Internat. Arch. Allergy 46 : 785 - 801 (1974)

118 Solomon, A., C.L. McLaughlin: Immunoglobulin disturbances and their clinical significance. Med. Clin. North America 57 : 499 - 516 (1973)

119 South, M.A., W.J. Warwick, F.A. Wollheim, R.A. Good: The IgA system. III IgA levels in the serum and saliva of pediatric patients - evidence for a local immunological system. J. Pediatr. 71 : 645 - 653 (1967)

120 Statistisches Bundesamt: Meldungen über Todesursachen und erkennbare Fehlbildungen bei Geborenen. Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit, Bd. 18, Kohlhammer GmbH, Stuttgart 1974

121 Stege, N., E. Gugler: Die quantitative Bestimmung der Immunglobulinreifung mit Hilfe der ein-

fachen radialen Immundiffusionsmethode. Helvet. paediatr. acta 23 : 242 - 251 (1968)

122 Stiehm, E.R., H.H. Fudenberg: Serum levels of immune globulins in health and disease: A survey. Pediatrics 37 : 715 - 727 (1966)

123 Tilz, G.P.: Zelluläre und humorale Abwehr. Bedeutung in Hämatologie und Immunpathologie. Med. Klin. 67 : 341 - 345 (1972)

124 Türk, E., S. Wiersbitzky: Das IgA- und IgG-System bei spastischer Bronchitis im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. 94 : 2554 - 2557 (1969)

125 Uy, C., R.D. Snyder, F.H. Stiefel: Immunoglobulin assays and electrophoretic patterns in wheezing infants. Ann. Allergy 30 : 663 - 667 (1972)

126 Villacorte, G.V.: Asthma bei Kindern. Referiert von H. Baumgartner, Pädiatr. Praxis 14 : 323 - 326 (1974)

127 Waldmann, R.H., P.F. Jurgensen, G.N. Olsen, R. Ganguly, J.E. Johnson: Immune response of the human respiratory tract. I. Immunoglobulin levels and influenza virus vaccine antibody response. J. Immunol. 111 : 38 - 41 (1973)

128 Werner, M.: Diagnostik und Therapie allergischer Faktoren bei Bronchialerkrankungen. Med. Klin. 68 : 1630 - 1635 (1973)

129 Wiersbitzky, S., E. Türk: Die Immunglobuline im Serum und Tracheobronchialsekret bei Säuglingen und Kleinkindern mit rezidivierenden bronchopulmonalen Erkrankungen. Zschr. Kinderhk. 104 : 1 - 12 (1968)

130 Wiersbitzky, S., E. Türk, H. Wiersbitzky: Immunglobuline, Laktoferrin und Sekretoreigenschaft und ihre Beziehung zur Bronchitis spastica des Säuglings und Kleinkindes. Allergie u. Asthma 15 : 118 - 124 (1969)

131 Williams, H.E., K.N. McNicol: The spectrum of asthma in children. Pediatr. Clin. North America 22 : 43 - 52 (1975)

132 Wood, C.B.S., J. Oliver: Serum IgE in asthmatic children. Relation to age, sex, eczema, and skin sensitivity tests. Arch. Dis. Childh. 47 : 890 - 896 (1972)

133 Zavazal, Vl.: Die Bedeutung der Infektion für die allergischen Erkrankungen der Luftwege. I.

Charakteristik der Respirationsallergien in Westböhmen. Allergie u. Asthma 11 : 222 - 228 (1965a)

134 Zavazal, Vl.: Die Bedeutung der Infektion für die allergischen Erkrankungen der Luftwege. IV. Die Erfolge der Immuntherapie bei Kranken mit Asthma bronchiale und Rhinitis vasomotoria. Allergie u. Asthma 11 : 278 - 285 (1965b)

135 Zavazal, Vl., A. Tomsikova: Die Bedeutung der Infektion für die allergischen Erkrankungen der Luftwege. II. Die mikrobielle Flora in den Luftwegen der Kranken mit Asthma bronchiale und Rhinitis vasomotoria. Allergie u. Asthma 11 : 228 - 232 (1965a)

136 Zavazal, Vl., A. Tomsikova: Die Bedeutung der Infektion für die allergischen Erkrankungen der Luftwege. III. Die Haut- und Organsensibilität bei Kranken mit Asthma bronchiale und Rhinitis vasomotoria. Allergie u. Asthma 11 : 269 - 275 (1965b)

Lebenslauf

Am 18. Januar 1941 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Erich Hoppe und seiner Frau Alma, geb. Reizig, in Berlin geboren. In Berlin besuchte ich die Grundschule und anschließend das Gymnasium. Im März 1960 legte ich die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Medizin begann ich im gleichen Jahr an der Freien Universität Berlin, wo ich 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1963 die ärztliche Vorprüfung und am 25. November 1966 die ärztliche Prüfung bestand. Im Oktober 1965 heiratete ich den Studenten der Rechtswissenschaften, Hans-Joachim Arndt.

Von Januar 1967 bis Dezember 1968 war ich als Medizinalassistentin tätig, teils bei der Freien Universität Berlin (Klinikum Charlottenburg), teils bei der Stadt Berlin (Städtisches Krankenhaus Wilmersdorf). Im Januar 1969 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Seit Januar 1969 arbeite ich als Assistenzärztin an der Kinderklinik der Freien Universität Berlin (Kaiserin Auguste Viktoria Haus), wo ich vor allem Kinder mit chronischen und allergischen Erkrankungen der Atemwege betreue. Im Juni 1974 erhielt ich die Facharztanerkennung als Facharzt für Kinderkrankheiten.

F. Höpfner Dissertationsdruck · Pestalozzistr. 106
1000 Berlin 12 · Tel. 030 / 3 12 88 85 + 3 13 81 98